

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ 2020; 58(3)

R h e u m a t o l o g y S c i e n c e & P r a c t i c e

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

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Ответственный секретарь

Т.В. Дубинина — к.м.н., Москва, Россия

Научный редактор

Ю.А. Олюнин — д.м.н., Москва, Россия

Editor-in-Chief

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

Deputy Editor-in-Chief

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

Executive secretary

T.V. Dubinina — PhD, Moscow, Russia

Science Editor

Yu.A. Olyunin — DM, Moscow, Russia

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

З.С. Алекберова — д.м.н., профессор, Москва, Россия
Л.И. Алексеева — д.м.н., Москва, Россия
В.Н. Амирджанова — д.м.н., Москва, Россия
Л.П. Ананьева — д.м.н., профессор, Москва, Россия
Р.М. Балабанова — д.м.н., профессор, Москва, Россия
А.А. Баранов — д.м.н., профессор, Ярославль, Россия
Б.С. Белов — д.м.н., Москва, Россия
Е.А. Галущко — д.м.н., Москва, Россия
Л.Н. Денисов — д.м.н., Москва, Россия
Е.Г. Зоткин — д.м.н., профессор, Москва, Россия
А.М. Лила — д.м.н., профессор, Москва, Россия
Ю.В. Муравьев — д.м.н., профессор, Москва, Россия
И.П. Никишина — к.м.н., Москва, Россия
Т.В. Попкова — д.м.н., Москва, Россия
Т.М. Решетняк — д.м.н., профессор, Москва, Россия
А.В. Смирнов — д.м.н., Москва, Россия
Н.А. Шостак — д.м.н., профессор, Москва, Россия
Ш. Эрдес — д.м.н., профессор, Москва, Россия

Иностранные члены редколлегий:

Т. Бардин — профессор, Париж, Франция
Р.Ф. ван Волленховен — профессор, Стокгольм, Швеция
А. Гаспарян — профессор, Бирмингем, Великобритания
М.И. Гойчева — доцент, София, Болгария
Н. Дамьянов — профессор, Белград, Сербия
М. Кутоло — профессор, Генуя, Италия
Дж.С. Смолен — профессор, Вена, Австрия
Е. Файст — ассистент профессора, Берлин, Германия
А.А. Ароян — к.м.н., Ереван, Армения
Ч.Т. Баймухамедов — д.м.н., Шымкент, Казахстан
Л.Г. Гроппа — д.м.н., профессор, Кишинев, Молдова
Н.И. Гусейнов — д.м.н., профессор, Баку, Азербайджан
Б.Г. Исаева — д.м.н., профессор, Алматы, Казахстан
Е.Ю. Картвелишвили — д.м.н., профессор, Тбилиси, Грузия
О.В. Лобаченко — к.м.н., Бишкек, Кыргызстан
Н.А. Мартусевич — д.м.н., Минск, Беларусь
М.З. Ризамухамедова — д.м.н., профессор, Ташкент, Узбекистан
Ё.У. Саидов — д.м.н., Душанбе, Таджикистан
Г.А. Тоғизбаев — д.м.н., Алматы, Казахстан

EDITORIAL BOARD:

Z.S. Alekberova — Professor, DM, Moscow, Russia
L.I. Alekseeva — DM, Moscow, Russia
L.P. Anan'eva — Professor, DM, Moscow, Russia
V.N. Amirdzhanova — DM, Moscow, Russia
R.M. Balabanova — Professor, DM, Moscow, Russia
A.A. Baranov — Professor, DM, Yaroslavl, Russia
B.S. Belov — DM, Moscow, Russia
E.A. Galushko — DM, Moscow, Russia
L.N. Denisov — DM, Moscow, Russia
E.G. Zotkin — Professor, DM, Moscow, Russia
A.M. Lila — Professor, DM, Moscow, Russia
Yu.V. Murav'ev — Professor, DM, Moscow, Russia
I.P. Nikishina — PhD, Moscow, Russia
T.V. Popkova — DM, Moscow, Russia
T.M. Reshetnyak — Professor, DM, Moscow, Russia
A.V. Smirnov — DM, Moscow, Russia
N.A. Shostak — Professor, DM, Moscow, Russia
Sh. Erdes — Professor, DM, Moscow, Russia

Foreign members of the Editorial Board:

T. Bardin — Professor of Medicine, Paris, France
R. van Vollenhoven — Professor of Medicine, Stockholm, Sweden
A. Gasparyan — Professor of Medicine, Birmingham, UK
M.I. Goicheva — Associate Professor, Sofia, Bulgaria
N. Damianov — Professor of Medicine, Belgrade, Serbia
M. Cutolo — Professor of Medicine, Genoa, Italy
J.S. Smolen — Professor of Medicine, Vienna, Austria
E. Feist — Professor Assistant, Berlin, Germany
A.A. Aroyan — PhD, Yerevan, Armenia
Ch.T. Baimukhamedov — MD, Shymkent, Kazakhstan
L.G. Groppa — Professor, MD, Kishinev, Moldova
N.I. Guseinov — Professor, MD, Baku, Azerbaijan
B.G. Isaeva — Professor, MD, Almaty, Kazakhstan
E.Yu. Kartvelishvili — Professor, MD, Tbilisi, Georgia
O.V. Lobachenko — PhD, Bishkek, Kyrgyzstan
N.A. Martusevich — MD, Minsk, Belarus
M.Z. Rizamukhamedova — Professor, MD, Tashkent, Uzbekistan
Yo.U. Saidov — MD, Dushanbe, Tajikistan
G.A. Togizbaev — MD, Almaty, Kazakhstan

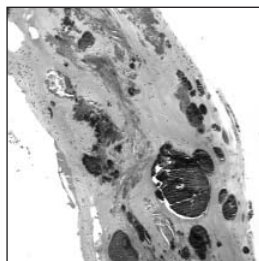


Фото на обложке:
Мигалкин Н.С., Ступина Т.А., Каминский А.В.,
Моховиков Д.С., Шабалин Д.А., Камши-
лов Б.В., Кирсанова А.Ю.
«Особенности патомор-
фологической диагно-
стики микрокристалли-
ческих артропатий
в практике исследова-
ния операционного ма-
териала».
Депозиты КПФК
в тканях сустава

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

- Е.И. Алексеева, Москва, Россия
- В.В. Бадюкин, Москва, Россия
- А.И. Дубиков, Владивосток, Россия
- И.А. Зборовская, Волгоград, Россия
- А.Е. Каратеев, Москва, Россия
- В.Н. Коваленко, Киев, Украина
- В.И. Коненков, Новосибирск, Россия
- Н.И. Коршунов, Ярославль, Россия
- Г.В. Лукина, Москва, Россия
- В.И. Макарова, Архангельск, Россия
- Л.В. Меньшикова, Иркутск, Россия
- Э.Н. Оттева, Хабаровск, Россия
- В.П. Павлов, Москва, Россия
- С.Г. Раденска-Лоповок, Москва, Россия
- А.П. Ребров, Саратов, Россия
- Я.А. Сигидин, Москва, Россия
- Н.Ф. Сорока, Минск, Беларусь
- В.Н. Сороцкая, Тула, Россия
- Т.М. Черных, Воронеж, Россия
- Н.П. Шилкина, Ярославль, Россия
- С.С. Якушин, Рязань, Россия

EDITORIAL BOARD:

- E.I. Alekseyeva, Moscow, Russia
- V.V. Badokin, Moscow, Russia
- A.I. Dubikov, Vladivostok, Russia
- I.A. Zborovskaya, Volgograd, Russia
- A.E. Karateev, Moscow, Russia
- V.N. Kovalenko, Kiev, Ukraine
- V.I. Konenkov, Novosibirsk, Russia
- N.I. Korshunov, Yaroslavl, Russia
- G.V. Lukina, Moscow, Russia
- V.I. Makarova, Arkhangelsk, Russia
- L.V. Menshikova, Irkutsk, Russia
- E.N. Otteva, Khabarovsk, Russia
- V.P. Pavlov, Moscow, Russia
- S.G. Radenska-Lopovok, Moscow, Russia
- A.P. Rebrov, Saratov, Russia
- Ya.A. Sigidin, Moscow, Russia
- N.F. Soroka, Minsk, Belarus
- V.N. Sorotskaya, Tula, Russia
- T.M. Chernykh, Voronezh, Russia
- N.P. Shilkina, Yaroslavl, Russia
- S.S. Yakushin, Ryazan, Russia

Издательская группа АРР:
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А
Главный редактор
(495) 109-29-10 доб. 1022
Ответственный секретарь
(495) 109-29-10 доб. 2902
Зав. редакцией
Вера Николаевна Калмыкова
(495) 109-29-10 доб. 1022
e-mail: cancelar@irramn.ru

При перепечатке ссылка на журнал обязательна.
Свидетельство о регистрации средства
массовой информации в Государственном комитете
РФ по печати ПИ № 77-1738
от 14.02.2000 г.

Архив журнала «Научно-практическая
ревматология» в сети Интернет:
<http://www.rheumatolog.ru>
<http://www.elibrary.ru>
<http://www.rheumat-journal.ru>
<http://rsp.ima-press.net>

Научно-практическая ревматология,
2020;58(3):241–347
© ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
Предпечатная подготовка:
ООО «ИМА-ПРЕСС»
Тел.: (495) 926-7814
Отпечатано в типографии «Принт Хаус»
Тираж — 3000 экз.
Подписано в печать 19.06.2020
Подписной индекс в агентстве «Роспечать» 36 896

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

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ

Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6	245
<i>Насонов Е.Л.</i>	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ результатов терапии тофацитинибом в реальной клинической практике (по данным Общероссийского регистра больных артритом ОРЕЛ).	262
<i>Авдеева А.С., Мисиюк А.С., Сатыбалдыев А.М., Лукина Г.В., Сороцкая В.Н., Жилев Е.В., Бабаева А.Р., Баранов А.А., Мазуров В.И., Шендригин И.Н., Сальникова Т.С., Князева Л.А., Кречикова Д.Г., Самигуллина Р.Р., Гайдукова И.З., Абдулганиева Д.И., Кушнир И.Н., Аношенкова О.Н., Лапкина Н.А., Кошкарлова Е.А., Лиля А.М., Насонов Е.Л.</i>	
Эффективность и безопасность тофацитиниба у больных псориатическим артритом в реальной клинической практике	268
<i>Логина Е.Ю., Корсакова Ю.Л., Губарь Е.Е., Карпова П.Л., Коротаева Т.В.</i>	
Минеральная плотность кости и состояние сосудистой стенки в зависимости от биохимических маркеров воспаления у женщин в постменопаузе.	276
<i>Скрипникова И.А., Алиханова Н.А., Колчина М.А., Косматова О.В., Новиков В.Е., Выгодин В.А., Драпкина О.М.</i>	
Связь аллельного полиморфизма rs4537545 (C>T) гена <i>IL6R</i> с развитием ревматоидного артрита	281
<i>Топчиева Л.В., Малышева И.Е., Балан О.В., Марусенко И.М., Барышева О.Ю.</i>	
Особенности патоморфологической диагностики микрокристаллических артропатий в практике исследования операционного материала	286
<i>Мигалкин Н.С., Ступина Т.А., Каминский А.В., Моховиков Д.С., Шабалин Д.А., Камшилов Б.В., Кирсанова А.Ю.</i>	
Маркеры костного ремоделирования как предикторы метаболических изменений в костной ткани у мужчин с диабетической остеопатией.	290
<i>Сафарова С.С., Сафарова С.С.</i>	
Изменения параметров тромбоэластики и контракции сгустков крови у пациентов с ревматоидным артритом	294
<i>Пешкова А.Д., Евдокимова Т.А., Сибгатуллин Т.Б., Атауллаханов Ф.И., Литвинов Р.И.</i>	

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

Барицитиниб: новые возможности фармакотерапии ревматоидного артрита и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний	304
<i>Насонов Е.Л., Лиля А.М.</i>	

АКТОВАЯ ЛЕКЦИЯ

Ревмоортопедия в России: история и современность	317
<i>Павлов В.П.</i>	

ОБЗОРЫ

Интерлейкин 5 — новая мишень для терапии эозинофильного гранулематоза с полиангиитом.	321
<i>Бекетова Т.В., Арсеньев Е.В.</i>	
Синдром ограниченной подвижности суставов при сахарном диабете.	330
<i>Паневин Т.С., Алексеева Л.И., Мельниченко Г.А.</i>	

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Илиокавальный тромбоз с проксимальной границей до супрааренального отдела нижней полой вены у пациентки с анкилозирующим спондилитом и язвенным колитом	336
<i>Румянцев Д.Г., Решетняк Т.М., Дубинина Т.В., Урумова М.М.</i>	

ДИСКУССИЯ

Вызывают ли нестероидные противовоспалительные препараты специфические осложнения при коронавирусной инфекции COVID-19?	340
<i>Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Лиля А.М.</i>	

ИНФОРМАЦИЯ

Резолюция Координационного совета Президиума Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» «Проблемы коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) в ревматологии»	344
Резолюция Национального мультидисциплинарного совета экспертов по теме «Место моноклональных антител к рецептору интерлейкина 6 (Сарилумаб) в лечении пациентов с ревматоидным артритом и коморбидной патологией»	346
Резолюция Научного совета экспертов по теме «Место наталиума, нового ингибитора интерлейкина 17А, в терапии анкилозирующего спондилита»	347

C O N T E N T S

EDITORIAL

Immunopathology and immunopharmacotherapy of coronavirus disease 2019 (COVID-19): focus on interleukin 6.	245
<i>Nasonov E.L.</i>	

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Analysis of the results of tofacitinib therapy in real clinical practice according to the All-Russian Arthritis Registry (OREL)	262
<i>Avdeeva A.S., Misiyuk A.S., Satybalayev A.M., Lukina G.V., Sorotskaya V.N., Zhilyaev E.V., Babaeva A.R., Baranov A.A., Mazurov V.I., Shendrigin I.N., Salnikova T.S., Knyazeva L.A., Krechikova D.G., Samigullina R.R., Gaidukova I.Z., Abdulganieva D.I., Kushnir I.N., Anoshenkova O.N., Lapkina N.A., Koshkarova E.A., Lila A.M., Nasonov E.L.</i>	
Efficacy and safety of tofacitinib in patients with psoriatic arthritis in real clinical practice	268
<i>Loginova E.Yu., Korsakova Yu.L., Gubar E.E., Karpova P.L., Korotaeva T.V.</i>	
Relationship of bone mineral density and vascular wall condition with biochemical markers of inflammation in postmenopausal women	276
<i>Skripnikova I.A., Alikhanova N.A., Kolchina M.A., Kosmatova O.V., Novikov V.E., Vygodin V. A., Drapkina O.M.</i>	
Association of rs4537545 (C>T) allele polymorphism in the <i>IL6R</i> gene with the development of rheumatoid arthritis	281
<i>Topchieva L.V., Malysheva I.E., Balan O.V., Marusenko I.M., Barysheva O.Yu.</i>	
Features of the pathomorphological diagnosis of microcrystalline arthropathies in the practice of surgical material examination	286
<i>Migalkin N.S., Stupina T.A., Kaminsky A.V., Mokhovikov D.S., Shabalin D.A., Kamshilov B.V., Kirsanova A.Yu.</i>	
Bone remodeling markers as predictors of bone metabolic changes in males with diabetic osteopathy	290
<i>Safarova S.S., Safarova S.S.</i>	
Changes in the parameters of thrombodynamics and blood clot contraction in patients with rheumatoid arthritis	294
<i>Peshkova A.D., Evdokimova T.A., Sibgatullin T.B., Ataullakhanov F.I., Litvinov R.I.</i>	

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE 21ST CENTURY

Baricitinib: new pharmacotherapy options for rheumatoid arthritis and other immune-mediated inflammatory rheumatic diseases	304
<i>Nasonov E.L., Lila A.M.</i>	

ASSEMBLY LECTURE

Orthopedic rheumatology in Russia: history and contemporaneity	317
<i>Pavlov V.P.</i>	

REVIEWS

Interleukin-5 is a new target in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis	321
<i>Beketova T.V., Arseniev E.V.</i>	
Limited joint mobility syndrome in diabetes mellitus	330
<i>Panevin T.S., Alekseeva L.I., Melnichenko G.A.</i>	

CLINICAL OBSERVATION

Iliocaval thrombosis with a proximal border to the suprarenal segment of the inferior vena cava in a female patient with ankylosing spondylitis and ulcerative colitis	336
<i>Rumyantseva D.G., Reshetnyak T.M., Dubinina T.V., Urumova M.M.</i>	

DISCUSSION

Do NSAIDs cause specific complications in COVID-19 coronavirus infection?	340
<i>Karateev A.E., Nasonov E.L., Lila A.M.</i>	

INFORMATION

Resolution of the Coordinating Council of the Presidium of the All-Russian Public Organization «The Association of Rheumatologists of Russia» on the problems of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in rheumatology	344
Resolution of the National Multidisciplinary Research Council of Experts on the place of anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibodies (Sarilumab) in the treatment of patients with rheumatoid arthritis and comorbidity.	346
Resolution of the Research Council of Experts on the place of netakimab, a new interleukin-17a inhibitor, in the therapy of ankylosing spondylitis	347

Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6

Насонов Е.Л.^{1,2}

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

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;

²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova
Research Institute of
Rheumatology, Moscow,
Russia; ²I.M. Sechenov
First Moscow State
Medical University
(Sechenov University),
Ministry of Health of
Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe
Shosse, Moscow
115522; ²8, Trubetskaya
St., Build. 2, Moscow
119991

Контакты:

Евгений Львович
Насонов;
nasonov@iramn.ru

Contact:

Evgeny Nasonov;
nasonov@iramn.ru

Поступила 12.05.2020

Пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) привлекла более пристальное, чем прежде, внимание к проблемам иммунопатологии болезней человека, многие из которых нашли свое отражение при изучении иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ). Развитие гипериммунной патологии, получившей название «синдром цитокинового шторма», к патогенетическим субтипам которого относят гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, синдром активации макрофагов и синдром высвобождения цитокинов, входит в число наиболее тяжелых осложнений иммуновоспалительных заболеваний или терапии злокачественных новообразований и может быть стадией прогрессирования COVID-19. В спектре цитокинов, принимающих участие в патогенезе синдрома цитокинового шторма, большое значение придается интерлейкину 6 (ИЛ6). Внедрение в клиническую практику моноклональных антител (мАТ), ингибирующих активность этого цитокина (тоцилизумаб, сарилумаб и др.), относится к числу крупных достижений в лечении ИВРЗ и критических состояний в рамках синдрома цитокинового шторма при COVID-19. В обзоре обсуждаются данные, касающиеся клинического и прогностического значения ИЛ6 и эффективности мАТ к ИЛ6-рецепторам и ИЛ6 и перспективы персонализированной терапии синдрома цитокинового шторма при COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; интерлейкин 6; синдром цитокинового шторма.

Для ссылки: Насонов Е.Л. Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6. Научно-практическая ревматология. 2020;58(3):245-261.

IMMUNOPATHOLOGY AND IMMUNOPHARMACOTHERAPY OF CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19): FOCUS ON INTERLEUKIN 6

Nasonov E.L.^{1,2}

The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic has drawn closer attention than ever before to the problems of the immunopathology of human diseases, many of which have been reflected when studying immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (IIRDs). The hyperimmune response called a cytokine storm, the pathogenetic subtypes of which include hemophagocytic lymphohistiocytosis, macrophage activation syndrome, and cytokine release syndrome, is among the most serious complications of IIRDs or treatment for malignant neoplasms and may be a stage of COVID-19 progression. A premium is placed to interleukin-6 (IL-6) in the spectrum of cytokines involved in the pathogenesis of the cytokine storm syndrome. The clinical introduction of monoclonal antibodies (mAbs) that inhibit the activity of this cytokine (tocilizumab, sarilumab, etc.) is one of the major advances in the treatment of IIRDs and critical conditions within the cytokine storm syndrome in COVID-19. The review discusses data on the clinical and prognostic value of IL-6 and the effectiveness of anti-IL-6 receptor and anti-IL-6 mAbs, as well as prospects for personalized therapy of the cytokine storm syndrome in COVID-19.

Keywords: COVID-19; interleukin 6; cytokine storm syndrome.

For reference: Nasonov EL. Immunopathology and immunopharmacotherapy of coronavirus disease 2019 (COVID-19): focus on interleukin-6. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(3):245-261 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-245-261

Пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) [1, 2] привлекла более пристальное, чем прежде, внимание к проблемам иммунопатологии болезней человека, многие из которых нашли отражение при изучении иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) [3–5]. Напомним, что «гипервоспаление» и «гиперкоагуляция», представляющие собой независимые, но тесно связанные между собой и амплифицирующие друг друга патологические процессы (тромбовоспаление — thromboinflammation), составляют основу патогенеза широкого спектра иммуновоспалительных заболеваний, нередко осложняющихся развитием потенциально смертельных системных повреждений жизненно важных внутренних органов [6, 7]. Кульминацией тромбовоспаления в широком

смысле слова является развитие гипериммунной патологии, получившей название «синдром цитокинового шторма» [8–12]. К патогенетическим субтипам синдрома цитокинового шторма относят первичный и вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) [13], синдром активации макрофагов [14–16] и синдром высвобождения цитокинов как осложнение CAR-T-клеточной терапии (Chimeric Antigen Receptor T-Cell) онкологических заболеваний [17]. Этот синдром, с одной стороны, относится к числу наиболее грозных осложнений некоторых ИВРЗ [14, 15] и, реже, других иммуновоспалительных заболеваний [18, 19], а с другой — может быть последствием (стадий прогрессирования) COVID-19, проявляясь развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС)

и мультиорганной дисфункции [20, 21]. К основным, нередко перекрещивающимся, клиническим проявлениям всех вариантов синдрома цитокинового шторма относят интермиттирующую лихорадку, поражение сердца, печени, почек, а к лабораторным – цитопению, гиперферритинемию, увеличение концентрации С-реактивного белка (СРБ), триглицеридов, лактатдегидрогеназы, D-димера, растворимого CD25 (рецептор интерлейкина 2 – ИЛ2) [22, 23] (табл. 1).

Патогенетические механизмы COVID-19 обобщены в серии обзоров [24, 25]. Напомним, что этиологическим фактором COVID-19 является вирус SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), в первую очередь инфицирующий пневмоциты типа II и другие клетки, экспрессирующие ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2), выполняющий функцию вирусного рецептора. Репликация SARS-CoV-2 оказывает цитопатическое действие на клетки-мишени, вызывая их пироптоз (провоспалительная форма программируемой гибели клеток – апоптоза), индуцирующий синтез ИЛ1 и других «провоспалительных» цитокинов миелоидными клетками в рамках активации врожденного иммунитета. Важно, что, наряду с активацией иммунных клеток, SARS-CoV-2 экспрессирует белки, которые подавляют синтез интерферона (ИФН) типа I (ИФН α и ИФН β), ослабляя тем самым противовирусный иммунный ответ. Это, в свою очередь, способствует быстрой репликации вируса, усилению его цитопатического действия, нарастанию вирусной нагрузки и, как следствие, бурному прогрессированию иммуновоспалительного процесса. Патогенетическую основу синдрома цитокинового шторма составляет дисрегуляция синтеза широкого спектра цитокинов (как «провоспалительных» и иммунорегуляторных, так и «антивоспалительных») и хемокинов, отражающая патологическую активацию врожденного и приобретенного (Th1- и Th17-типы) иммунитета. К ним относятся ИЛ1, ИЛ2, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ17, ИЛ18, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), фактор некроза опухоли α (ФНО α), ИФН γ -индуцируемый белок 10, ИФН α и ИФН β , моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (МХБ1), макрофагальный воспалительный белок 1 α (МВБ1 α), хемокины (CCL1, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 и др.). При COVID-19 выражено увеличение концентрации этих цитокинов (в различной степени и в разных сочетаниях) особенно характерно для тяжелой и особенно критической форм этой патологии [26–31]. К общим иммунопатологическим проявлениям тяжелого течения COVID-19 относятся выраженная лимфопения, снижение числа CD4+ Т-клеток, CD8+ Т-клеток, В-клеток, ЕК-клеток, моноцитов, эозинофилов и базофилов в периферической крови [26, 32–35]. Цитотокси-

ческие лимфоциты (ЕК-клетки, CD8+ Т-клетки) характеризуются гиперэкспрессией маркеров «истощения» (NKG2A и др.) [36, 37]. Активация Th17-типа иммунного ответа при тяжелом течении COVID-19 проявляется экспансией в периферической крови патогенных CCR4+CCR6+ Th17-клеток [32], а также Т-клеток, синтезирующих ГМ-КСФ, который, активируя CD14+CD16+ моноциты, индуцирует продукцию ИЛ6 и других «провоспалительных» медиаторов [38]. У пациентов с COVID-19 при морфологическом исследовании в легких выявляют массивную инфильтрацию лимфоцитами с «провоспалительным» фенотипом (CCR4+CCR6+Th17+CD4 Т-клетки), нейтрофилами и макрофагами, диффузное повреждение альвеол с формированием гиалиновых мембран, капиллярных микротромбов, микроинфарктов, геморрагии [32, 39].

В спектре цитокинов, принимающих участие в патогенезе синдрома цитокинового шторма при ИБПЗ [40–42] и COVID-19 [10, 43, 44], большое значение придается ИЛ6. Внедрение в клиническую практику моноклональных антител (МАТ), ингибирующих активность этого цитокина (тоцилизумаб – ТЦЗ, сарилумаб – САР – и др.), относится к числу крупных достижений в лечении ИБПЗ [41, 45–47], а в последние годы – и критических состояний в рамках синдрома цитокинового шторма [48, 49], в том числе при COVID-19 [43, 50]. Материалы, касающиеся биологических эффектов и молекулярных механизмов действия ИЛ6, суммированы в обзорах ряда авторов [46, 51–53]. Напомним, что ИЛ6 – мультифункциональный (плейотропный) цитокин, который синтезируется иммунными и стромальными клетками в ответ на активацию Toll-подобных рецепторов, опосредованную молекулярными паттернами, связанными с патогенами и повреждением (pathogen-associated molecular patterns и damage-associated molecular patterns). В рамках «цитокиновой сети» ин-

Таблица 1 Клинические проявления и лабораторные нарушения при различных формах синдрома цитокинового шторма

Признаки	Септический шок	Болезнь Стилла взрослых	Синдром активации макрофагов	«Цитокиновый шторм» при COVID-19
Лихорадка	+	+++	+++	++
Гепатомегалия	Редко	++	++	Нет данных
Спленомегалия	Редко	++	++	Нет данных
ОРДС	+	Очень редко	Редко	+++
Иммуносупрессия	+/-	–	Нет данных	Нет данных
Инфекция	+++	+	+	+++
Анемия	+	+	+	+
Лейкопения (лимфопения)	+	–	++	+
Тромбоцитопения	+	–	+	+
Нарушение функции печени	+	+	++	+
Гиперферритинемия	++	+++	+++	++
Гипертриглицеридемия	+	–	++	+
Гипофибриногенемия	+	–	–	+
Увеличение концентрации D-димера	+	+	+	+
Уменьшение числа ЕК-клеток	+	+	+	+
Увеличение содержания рИЛ2Р (CD25)	+	+	+	Нет данных
Гемофагоцитоз	–	–	–	Нет данных
Мультиорганная недостаточность	++	Редко	+	+++

Примечание. ЕК-клетки – естественные киллерные клетки, рИЛ2Р – растворимый рецептор интерлейкина 2.

дукторами синтеза ИЛ6 служат ИЛ1, ИЛ2, ФНО α , ИФН γ и колониестимулирующие факторы. Биологическая активность ИЛ6 определяется его способностью активировать гены-мишени, регулирующие дифференцировку, выживаемость, апоптоз и пролиферацию клеток. ИЛ6 функционирует как аутокринный, паракринный и гормоноподобный регулятор разнообразных «нормальных» и патологических биологических процессов, связанных с локальным и системным воспалением, метаболизмом и туморогенезом (табл. 2). Его плейотропные характеристики определяются уникальной сигнальной системой, включающей ИЛ6-рецепторы (ИЛ6Р) и «нисходящие» (downstream) сигнальные молекулы. ИЛ6Р состоит из двух цепей: ИЛ6-связывающей цепи (ИЛ6Р α) и трансмембранного белка gp130 (130 kDa glycoprotein; ИЛ6Р β), который является сигнальным рецептором. Мембранный ИЛ6Р α (мИЛ6Р α) экспрессируется только на некоторых клетках (макрофаги, нейтрофилы, CD4 Т-клетки, гепатоциты, подоциты, мегакариоциты и специализированные клетки эпителия кишечника), в то время как gp130 (ИЛ6Р β) присутствует практически на всех клетках организма человека. Инициация сигнального каскада, индуцированного ИЛ6, начинается после связывания комплекса ИЛ6–ИЛ6Р с gp130, который, подвергаясь димеризации, приводит к активации Янус-киназ (Janus kinases, JAK) 1 и 2 за счет фосфорилирования тирозиновых остатков цитоплазматического участка gp130. Как уже отмечалось, большинство клеток организма человека не экспрессируют мИЛ6Р, а следовательно, устойчивы к биологическим эффектам ИЛ6. Однако в кровя-

ном русле и тканях присутствует растворимая (р) форма ИЛ6Р α , которая образуется за счет протеолитического расщепления, опосредуемого Zn²⁺ металлопротеиназой ADAM (A Disintegrin and Metalloproteinase domain) 10 и 17, и, в меньшей степени, «альтернативного сплайсинга» информационной (и) РНК. рИЛ6Р α предохраняет ИЛ6 от ферментного расщепления, увеличивает продолжительность его жизни в сыворотке и, что самое главное, в комплексе с ИЛ6 обладает способностью связываться с gp130 и вызывать активацию клеток, которые не экспрессируют мИЛ6Р α . Этот процесс получил название «транс-сигнализация», в то время как активация клеток, опосредованная взаимодействием ИЛ6 с мИЛ6Р, определяется как «классическая» (цис-) сигнализация. При этом ADAM10 способствует медленному (конститутивному) отщеплению ИЛ6Р с клеточной мембраны, в то время как ADAM17 под влиянием потенциальных «провоспалительных» стимулов (в том числе ИЛ1 β , ФНО α) вызывает быстрое высвобождение рИЛ6Р в кровяное русло. Полагают, что транс-сигнализация определяет «патогенные» эффекты ИЛ6 в большей степени, чем «классическая» сигнализация. В то же время «классическая» сигнализация также участвует в индукции острофазового ответа, образовании патогенных Th17- и Th22-клеток и подавлении Т-регуляторных клеток. Таким образом, транс-сигнализация и «классическая» сигнализация могут вносить разнонаправленный вклад в развитие иммунопатологического процесса при ИВРЗ в процессе прогрессирования болезни. Недавно охарактеризован новый механизм сигнализации ИЛ6 – транс-пре-

зентация (trans-presentation), суть которой заключается в том, что ИЛ6 связывается ИЛ6Р α на мембране специализированных дендритных клеток и «презентируется» гомодимеру gp130, экспрессирующемуся на поверхности близко расположенных Т-клеток. Именно этот механизм, как полагают, играет основную роль в реализации потенциала ИЛ6 в отношении формирования «патогенной» субпопуляции Th17-клеток.

Интерлейкин 6 при COVID-19

Положение о важной роли ИЛ6 в иммунопатогенезе COVID-19 подкрепляется данными многочисленных исследований, свидетельствующими об увеличении концентрации этого цитокина в сыворотках пациентов [26, 33, 54–66], в первую очередь при тяжелой форме заболевания [55–57, 62–66]. По данным метаанализа, у пациентов (n=1302) с тяжелым течением COVID-19 уровень ИЛ6 был в 3 раза выше, чем у пациентов с легким/умеренным течением заболевания (p<0,001); его базальная концентрация коррелирует с развитием двустороннего поражения легких (p=0,001) и выраженностью лихорадки (p=0,001) [67]. В других исследованиях было показано, что увеличение концентрации ИЛ6 ассоциируется

Таблица 2 Основные эффекты ИЛ6

Органы и системы	Эффекты	Возможные патологические последствия
Иммунная система	• ↑ Дифференцировка В-клеток в плазматические клетки и синтез антител • ↑ Дифференцировка Th17-клеток • ↓ Дифференцировка Т-регуляторных клеток • ↑ Дифференцировка Т-фолликулярных клеток	Гипергаммаглобулинемия; синтез антител (аутоиммунитет); воспаление
Костный мозг	• ↑ Дифференцировка миелоидных клеток • ↑ Синтез тромбопоэтина • ↑ Синтез гепсидина	Тромбоцитоз; анемия воспаления
Печень	• ↑ Синтез острофазовых белков (СРБ, сывороточный амилоид А, С3-компонент комплемента, фибриногена, тромбопоэтина, гепсидина), ↓ альбумина, ↓ цитохрома р450 • ↑ Презентация антигена CD8 Т-клеткам, печеночным синусоидальным эндотелиальным клеткам	Вторичный амилоидоз; атеротромбоз; васкулит Рак печени
Сосуды	• ↑ Увеличение сосудистой проницаемости • ↑ Синтез цитокинов (ИЛ6, ИЛ8), ↑ МХБ1, ↑ ICAM1, ↓ кадгерин • ↑ Неоваскуляризация	Отек; шок; воспаление; тромбоз
Система свертывания крови	• ↑ Синтез тканевого фактора и тромбина	Гиперкоагуляция; тромбоз
Костная ткань	• ↑ Синтез RANKL • ↑ Дифференцировка остеокластов	Резорбция костной ткани
Центральная нервная система	• ↑ Метаболизм нейротрансмиттеров (норадреналин, допамин, 5-гидрокситраптамин) • ↑ Ось гипоталамус–гипофиз–надпочечник (АКТГ, кортизол)	Депрессия, тревога

Примечание. ICAM – Inter-Cellular Adhesion Molecule 1; RANKL – Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand; АКТГ – адrenoкортикотропный гормон.

с прогрессированием ОРДС ($p=0,03$) и риском летальности [58]. По данным Q. Ruan и соавт. [56], средняя концентрация ИЛ6 у впоследствии умерших пациентов ($11,4 \pm 8,5$ пг/мл) была достоверно выше, чем у выживших ($6,8 \pm 3,6$ пг/мл; $p<0,001$). Согласно материалам другого метаанализа [68] (9 исследований, 1426 пациентов), средняя концентрация ИЛ6 у «тяжелых» пациентов с COVID-19 была достоверно выше, чем у «не тяжелых» (средняя разница – $38,6$ пг/мл; $p<0,001$). При мета-регрессии было установлено, что увеличение концентрации ИЛ6 достоверно ассоциируется с увеличением летальности ($p=0,03$). Риск развития тяжелого течения COVID-19 возрастает при уровне ИЛ6 >55 пг/мл, а летальности – при его уровне >80 пг/мл. У пациентов с COVID-19, находящихся в критическом состоянии, увеличение концентрации ИЛ6 в сыворотке коррелирует с распространенностью воспаления легких ($>50\%$) по данным компьютерной томографии (КТ) и выраженным снижением числа CD4+ и CD8+ клеток [61]. В исследовании T. Herold и соавт. [66] установлено, что повышение концентрации ИЛ6 высоко достоверно ассоциируется с потребностью в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и является предиктором развития дыхательной недостаточности (ИЛ6 >80 пг/мл; AUC=0,98). Метаанализ трех исследований [69–71] показал, что развитие тяжелого течения COVID-19 достоверно ассоциируется с увеличением соотношения ИЛ6/ИФН γ [72], а снижение уровня ИФН γ , характерное для тяжелой формы COVID-19, коррелирует с низким содержанием CD4+, CD8+ и ЕК-клеток [32]. Увеличение концентрации ИЛ6, СРБ и наличие артериальной гипертензии (АГ) лучше всего коррелируют с риском тяжелого течения COVID-19 (AUC=0,900) [64], а у пациентов с ОРДС – с гиперфибриногенемией ($p=0,003$) [73]. В то время как вирусная нагрузка SARS-CoV-2 у пациентов с COVID-19 не коррелирует с тяжестью состояния больных [74], при критическом течении COVID-19 в сыворотках пациентов выявляется РНК SARS-CoV-2 (РНКмия) в сочетании с выраженным увеличением концентрации ИЛ6 [75]. Это соответствует концепции о «вирусном сепсисе» как ведущей причине развития синдрома цитокинового шторма при COVID-19 [76]. Кроме того, тяжесть COVID-19 ассоциируется с пороговой концентрацией ИЛ6 ($24,3$ пг/мл), особенно при сочетанном увеличении уровня D-димера (AUC=0,840) с чувствительностью 93,3 и 96,4% соответственно [77]. Наконец, увеличение концентрации ИЛ6 (а также СРБ) значительно чаще имеет место при тяжелом течении COVID-19, чем при умеренном в пределах «пороговых» концентраций – ИЛ6 $>32,1$ пг/мл или СРБ $>41,8$ мг/л [78]. Наряду с самим ИЛ6 у пациентов с COVID-19 обычно наблюдается увеличение концентрации «суррогатных» биомаркеров, отражающих гиперпродукцию этого цитокина, таких как СРБ [79–83] и сывороточный амилоидный белок А [84], также ассоциирующихся с тяжелой формой заболевания.

Эффективность моноклональных антител к рецепторам интерлейкина 6 и интерлейкину 6 при COVID-19

Как уже отмечалось, мАТ, блокирующие связывание ИЛ6 с соответствующими рецепторами или самим ИЛ6, широко используются для лечения ИВРЗ [41, 46, 85–87]. К ним относятся (табл. 3): ТЦЗ (Tocilizumab, Актемра, Roche, Швейцария), САР (Sarilumab, Кефзара, «Санофи-Авентис», Франция) и, в последние годы, силтуксимаб (СЛТ). В настоящее время завершается фаза II рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) оригинального российского препарата (Левилимаб, BCD-089, БИОКАД, Россия), представляющего собой человеческие мАТ к ИЛ6Р, при РА. В текущем году планируется регистрация еще одного российского препарата – олокизумаба («Р-Фарм», Россия), блокирующего не ИЛ6Р, а ИЛ6.

Хотя в настоящее время ингибиторы ИЛ6 не получили официальной регистрации для использования при COVID-19, эти препараты (в первую очередь, ТЦЗ) начали применять off-label для лечения пациентов с наиболее тяжелым течением этой патологии, нередко по жизненным показаниям.

Материалы, касающиеся оценки эффективности ТЦЗ при COVID-19, включают несколько открытых исследований [88–96], клинических наблюдений [97–111] и систематических обзоров [112, 113] (табл. 4).

В открытое исследование Р. Luo и соавт. [88] было включено 15 пациентов (12 мужчин и 3 женщины, средний возраст – 73 года). У 2 (13%) имела место умеренная, у 6 (40%) – тяжелая и у 7 (46,7%) – критическая формы заболевания. Десять пациентов (66,7%) имели как минимум одно коморбидное заболевание. Дозы ТЦЗ варьировали от 80 до 600 мг (в/в однократно). Восемь пациентов получали ТЦЗ в комбинации с глюкокортикоидами (ГК), 5 (33,3%) пациентов – две и более дозы ТЦЗ. Трое пациентов с критической формой COVID-19 (двое страдали АГ) умерли на 6-й ($n=2$) и 7-й день ($n=1$), а у одного отмечено нарастание

Таблица 3 Сравнительная характеристика ингибиторов ИЛ6

Характеристики	ТЦЗ	САР	СЛТ
Тип антител	Гуманизированные, IgG1	Человеческие, IgG1	Гуманизированные, IgG1κ
Терапевтическая мишень	рИЛ6Р и мИЛ6Р	рИЛ6Р и мИЛ6Р	Циркулирующий ИЛ6
Блокирование сигнализации	Цис- и транс-сигнализация	Цис- и транс-сигнализация	Цис-сигнализация
Путь введения	В/в и п/к	П/к	В/в
Стандартная доза	8 мг/кг (в/в) в месяц; 162 мг (п/к) 1 раз в неделю	150 или 200 мг (п/к) 1 раз в 2 нед	11 мг/кг 1 раз в 3 нед
Время для достижения C_{max}	2,8 сут (п/к)	2–4 сут (п/к)	–
Объем распределения	6,4 л (п/к)	8,3 л (п/к)	4,5 л
Период полувыведения	≤ 12 дней	≤ 10 дней	20,6 дня
Официальные показания	РА, системный и полиартикулярный ЮИА, гигантоклеточный артериит, синдром «высвобождения цитокинов» на фоне CAR-T-клеточной терапии	РА	Мультицентрическая болезнь Кастлемана (HIV-негативная и HHV-8-негативная)

Примечание. В/в – внутривенно; п/к – подкожно; РА – ревматоидный артрит; ЮИА – ювенильный идиопатический артрит.

Таблица 4 Результаты лечения пациентов с COVID-19 ингибиторами ИЛ6Р или ИЛ6

Авторы, источник	Число больных (пол)	Возраст, годы	Симптомы COVID-19	Коморбидные заболевания	Течение COVID-19	Лечение	Исходы
P. Luo и соавт. [88]	15 (М – 80%)	73 (средний)	Нет данных	АГ (60%), СД (27%), инсульт (20%)	Критическое (47%)	ТЦЗ 80–600 мг (в/в)	Летальность – 20%
X. Xu и соавт. [89]	21 (М – 86%)	57 (средний)	Лихорадка (100%), кашель (67%), недомогание (29%)	АГ (43%), СД (24%), инсульт (5%), ХОБЛ (5%), инсульт (29%)	Критическое (19%)	ТЦЗ 400 мг (в/в) однократно	Выздоровление – 90%
M. Roumier и соавт. [90]	30 (М – 80%)	58,8 (средний)	Нет данных	АГ (20%), кардиоваскулярные заболевания (13,3%), ХЗП (13,3%), ХОБЛ (13,3%), СД (23,3%), ожирение (16,7%)	Критическое (23%)	ТЦЗ 8 мг/кг (в/в) 1 инфузия	Летальность – 10%, Выздоровление – 20%
L. Klopfenstein и соавт. [91]	20 Группа сравнения (25 пациентов, получавших стандартную терапию)	76,8 (средний)	« «	АГ (55%), кардиоваскулярные заболевания (70,0%), СД (5; 25%), ХОБЛ (4; 20%), злокачественные опухоли (35%), индекс Charlson (5,3, средний)	« «	ТЦЗ 1 или 2 стандартные дозы	Группа ТЦЗ против группы сравнения: летальность и перевод в ОИТ (25% против 75%; p=0,002); потребность в ИВЛ (0% против 32%; p=0,0005), летальность (25% против 48%; p=0,066)
L. Quartuccio и соавт. [92]	42 (М – 78,6%)	62,4	« «	АГ (47,6%), индекс Charlson ≥2 (11,9%)	Тяжелое/ критическое (100%); ИВЛ – 27 пациентов	ТЦЗ	Без ИВЛ (n=26); летальность – 1 пациент на ИВЛ (n =26): летальность – 11 (42,3%) пациентов; выздоровление – 50% (у 11 пациентов – инфекционные осложнения)
P. Toniati и соавт. [93]	100 (М – 88%)	62	« «	Нет данных	Тяжелое/ критическое	ТЦЗ 8 мг/кг 2 инфузии (через 12 ч)	Улучшение – 68; стабилизация – 8; ухудшение – 23; летальный исход – 20; НЛР: септический шок – 2, перфорация кишечника – 1
R. Alattar и соавт. [94]	25 (М – 92%)	58	Лихорадка (92%), кашель (84%), одышка (72%), «матовое стекло» (КТ) – 100% (билатеральные – 92%)	СД (48%), ХБП (16%), кардиоваскулярные заболевания (12%)	Тяжелое/ критическое	ТЦЗ 5,7 мг/кг (средняя)	Выздоровление – 36% Отсутствие улучшения (ИВЛ) – 52% Летальность – 12%
M. Colaneri и соавт. [101]	21 (М – 19)	62,3	Нет данных	ИЗЛ (12 пациентов), кардиоваскулярные заболевания (2 пациента), АГ (8 пациентов), СД (2 пациента), ожирение (4 пациента)	Нет данных	ТЦЗ – стандартная доза	Лечение ТЦЗ не приводило к снижению потребности в переводе в ОИТ (ОШ=0,11; p=0,22) и летальности (ОШ=0,78; p=0,84)
J.M. Michot и соавт. [100]	1 (М)	42	Кашель, лихорадка, одышка, «матовое стекло» (КТ)	Рак почки с метастазами	Тяжелое (увеличение СРБ, кислородная поддержка без ИВЛ)	ТЦЗ 8 мг/кг (в/в) 2 инфузии	Выздоровление
F. Fontana и соавт. [103]	1 (М)	61	Лихорадка, снижение сатурации, «матовое стекло» (КТ)	Почечная недостаточность, лимфома маргинальной зоны, эмболия легочных сосудов, болезнь Паркинсона	Тяжелое (увеличение СРБ, ИЛ6, кислородная поддержка без ИВЛ)	ТЦЗ 324 мг (п/к)	Выздоровление

Продолжение табл. 4

Авторы, источник	Число больных (пол)	Возраст, годы	Симптомы COVID-19	Коморбидные заболевания	Течение COVID-19	Лечение	Исходы
X. Zhang и соавт. [102]	1 (М)	60	Лихорадка, кашель, одышка, снижение сатурации	Множественная миелома	Тяжелое	ТЦЗ 8 мг/кг (в/в) 1 инфузия	Выздоровление
M.H. Odievre и соавт. [96]	1 (Ж)	16	Лихорадка, кашель, аносмия, одышка, «матовое стекло» (КТ)	Серповидно-клеточная анемия	Критическое	ТЦЗ 8 мг/кг (в/в) 2 инфузии	Улучшение
J. Radbel и соавт. [98]	1 (М)	40	Лихорадка, кашель, одышка, «матовое стекло» (КТ), ОРДС		Тяжелое	ТЦЗ 4 мг/кг (в/в) 12 инфузий	Септический шок
	1 (Ж)	69	Лихорадка, кашель, одышка, «матовое стекло» (КТ), ОРДС	РА, СД, апластическая анемия	Критическое	ТЦЗ 700 мг (в/в)	Вторичный ГЛГ
F. Alberici и соавт. [97]	6			После трансплантации почки		ТЦЗ 8 мг/кг (в/в) 2 инфузии	3 пациента – снижение потребности в механической вентиляции легких, 2 пациента – положительная динамика КТ легких, 2 пациента – летальный исход
J.L. Blanco и соавт. [104]	1 (М)	49		ВИЧ, гипотиреоз	Критическое (механическая вентиляция легких, увеличение уровней СРБ, ИЛ6, D-димера)	ТЦЗ 8 мг/кг (в/в) 1 инфузия	ЭКМО, сохранение критического состояния
M. Celina и соавт. [105]	1 (М)	64		Нет	Критическое (механическая вентиляция легких, увеличение уровней СРБ, ИЛ6)	ТЦЗ 8 мг/кг (в/в) 2 инфузии	Снижение уровня СРБ, прекращение механической вентиляции
G. de Luna и соавт. [106]	1 (М)	45		Серповидно-клеточная анемия	Тяжелое (повышение уровней СРБ и ферритина)	ТЦЗ 8 мг/кг (в/в) 1 инфузия	Выздоровление
S. Di Giambenedetto и соавт. [107]	3 (М)	71, 45, 53		АГ (2 пациента)	Тяжелое (повышение уровня СРБ, пневмония)	ТЦЗ 8 мг/кг (в/в) 2 инфузии (2 пациента), 3 инфузии (1 пациент)	Быстрое исчезновение респираторных симптомов, лихорадки, снижение СРБ
A.J. Ferrey и соавт. [99]	1 (М)	56		Почечная недостаточность, ИБС с ишемической кардиомиопатией	Тяжелое (повышение уровней СРБ и ферритина)	Нет данных	Сохранение критического состояния
M.E. Hartman и соавт. [108]	1 (М)	44		АГ, гиперлипидемия	Критическое (повышение уровней СРБ, ИЛ6, ферритина, ЭКМО)	ТЦЗ 8 мг/кг (в/в) 3 инфузии	Снижение уровня СРБ, экстубация
S.P. Treon и соавт. [109]	1 (М)	58		Макроглобулинемия Вальденстрема	Умеренное (кислородная поддержка без механической вентиляции легких)	ТЦЗ 400 мг 1 инфузия	Снижение уровня СРБ, улучшение кислородного насыщения легких, затем усиление гипоксии, увеличение уровня СРБ, переход на механическую вентиляцию легких
S.Y. Wong и соавт. [110]	1 (М)	82		АГ, СД	Тяжелое (механическая вентиляция легких)	ТЦЗ 500 мг	Выздоровление

Авторы, источник	Число больных (пол)	Возраст, годы	Симптомы COVID-19	Коморбидные заболевания	Течение COVID-19	Лечение	Исходы
L. Holzhauser и соавт. [111]	1 (Ж)	59	Лихорадка, миалгии, диарея, усталость, кашель, одышка, пневмония (КТ)	Пересадка сердца; васкулопатия сердечного аллогraftа сердца, СД, АГ, почечная недостаточность	Критическое (механическая вентиляция легких, ЭКМО)	ТЦЗ 400 мг	Летальный исход
	1 (М)	75	Лихорадка, диарея, кашель, одышка, потеря аппетита	Трансплантация сердца	Тяжелое	ТЦЗ 400 мг	Выздоровление
G. Gritti и соавт. [117]	21 (М – 85,7%)	64	Лихорадка, одышка, сухой кашель, диарея, усталость, миалгия, анорексия, «матовое стекло» (КТ) – 100%	АГ (42,9%), СД (23,8%), сердечно-сосудистые заболевания (19,1%), злокачественные новообразования (4,8%), инсульт (4,8%), почечная недостаточность (4,8%)	Тяжелое	СЛТ 11 мг/кг (700–1200 мг) в/в 1 раз или 2 раза (5 пациентов)	Отсутствие потребности в неинвазивной вентиляции легких / вентиляции с постоянным положительным давлением (33%), отсутствие динамики (43%), ухудшение (24%): интубация или гибель (1 пациент); нормализация СРБ (у 16/16 пациентов)

Примечание. СД – сахарный диабет; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХБП – хроническая болезнь почек; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

тяжести заболевания. У остальных пациентов, в том числе у троих из семи в критическом состоянии и у всех в тяжелом / умеренно тяжелом состоянии, отмечены стабилизация или клиническое улучшение. Интересно, что летальность ассоциировалась с отсутствием положительной динамики концентрации СРБ и ИЛ6. Х. Ху и соавт. [89] представили материалы ретроспективного анализа результатов лечения ТЦЗ 21 пациента (18 мужчин и 3 женщины, средний возраст – $56,8 \pm 16,5$ года) с тяжелым ($n=17$) или критическим ($n=4$) течением COVID-19; 18 пациентов получили однократную инфузию ТЦЗ, три пациента – две инфузии в пределах 12 ч. Уже в первый день после инфузии ТЦЗ у всех пациентов наблюдались нормализация температуры тела, снижение выраженности общих симптомов, уменьшение потребности в ИВЛ (в течение 5 дней у 75% пациентов), исчезновение признаков «матового стекла» по данным КТ ($n=19$), а также нормализация уровня лимфоцитов и концентрации СРБ (84,2%). В среднем через 15,1 дня пациенты были выписаны из стационара. По мнению авторов, лечение ТЦЗ следует начинать как можно раньше при наличии признаков трансформации умеренной формы заболевания в тяжелую, обнаружении диффузных очагов «матового стекла» в легких и повышении концентрации ИЛ6. М. Roumier и соавт. [90] применили ТЦЗ у 30 пациентов с обусловленной COVID-19 пневмонией (возраст <80 лет, длительность заболевания >5 дней), у которых имело место быстрое нарастание легочной недостаточности. Группу сравнения составили 29 пациентов, соответствующих основной группе по основным демографическим показателям и тяжести заболевания. Через 8 дней ($6,0-9,75$ дня) в основной группе по сравнению с контролем отмечено снижение потребности в ИВЛ [отношение шансов (ОШ) 0,42; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,20–0,89; $p=0,025$], а также летальности (ОШ 0,25; 95% ДИ 0,05–0,95;

$p=0,04$). Среди пациентов, которым не требовалось пребывание в отделении интенсивной терапии (ОИТ; 23 пациента основной группы и 16 пациентов группы сравнения), отмечено снижение риска последующего перевода в ОИТ (ОШ 0,17; 95% ДИ 0,06–0,48; $p=0,0001$). Переносимость ТЦЗ была хорошей. Только у одного пациента отмечено увеличение концентрации печеночных ферментов, а еще у одного развилась умеренная пневмония. При ретроспективном анализе 20 пациентов с COVID-19, имеющих высокий индекс коморбидности (Charlson) и более тяжелую форму заболевания (высокая потребность в терапии кислородом, лимфопения, высокий СРБ), чем в группе сравнения, лечение ТЦЗ приводило к улучшению прогноза: уменьшению потребности в переводе в ОИТ и летальности ($p=0,002$) [91]. S. Scarscia и соавт. [95] провели пилотное открытое проспективное многоцентровое исследование ТЦЗ, в которое были включены 63 пациента с тяжелым течением COVID-19 (56 мужчин и 7 женщин, возраст $62,6 \pm 12,5$ года). Введение ТЦЗ привело к положительной динамике PaO_2/FiO_2 (индекс оксигенации) с 152 ± 52 до $283,73 \pm 115,8$ через 7 дней и до $302,2 \pm 126$ через 14 дней ($p<0,05$). Общая смертность составила 11% и ассоциировалась с высоким базальным уровнем D-димера, но не ИЛ6. Инициация терапии ТЦЗ в первые 6 дней от момента госпитализации увеличивала вероятность выживаемости (отношение рисков 2,2; 95% ДИ 1,3–6,7; $p<0,05$). Представляют интерес материалы ретроспективного анализа 111 пациентов, из которых 42 получали лечение ТЦЗ, а 69 – стандартную терапию [92]. В группе пациентов, которым назначали ТЦЗ ($n=42$), все пациенты получали противовирусную терапию и 40% – ГК. Установлено, что в группе ТЦЗ 62% находились на ИВЛ, трое пациентов погибли (в среднем в течение 17,8 дня наблюдения), 7 из 26 – оставались на ИВЛ, а у 17 из 26 развилась бактериальная суперинфекция. В группе

стандартной терапии летальных исходов и бактериальной инфекции не отмечено. В то же время у пациентов в группе ТЦЗ базальная концентрация СРБ, ИЛ6 ($p < 0,001$) и нейтрофилов ($p = 0,04$) была достоверно выше, а лимфоцитов ($p < 0,0001$) — достоверно ниже у больных, находившихся на ИВЛ, чем у не нуждающихся в ИВЛ. Р. Toniati и соавт. [93] представили материалы проспективного наблюдения 100 пациентов с COVID-19 и тяжелым ОРДС, нуждающихся в ИВЛ: 43 пациента получили инфузии ТЦЗ в условиях ОИТ, а остальные 57 — в терапевтическом отделении. Из 57 пациентов у 37 (65%) отмечено улучшение, позволившее перейти на неинвазивную вентиляцию легких, 7 — оставались в стабильном состоянии, а у 13 (23%) отмечено ухудшение (10 пациентов скончались, трое переведены в ОИТ). В группе, включавшей 43 пациента, находившихся в ОИТ, у 32 (74%) отмечено улучшение (у 17 была прекращена ИВЛ), два пациента оставались в стабильном состоянии, а у 10 отмечен летальный исход. В целом по группе в течение 10 дней улучшение или стабилизация достигнуты у 77 (77%) пациентов, у 66 из которых была явная положительная динамика КТ, проявляющаяся в исчезновении признаков «матового стекла» в легких; 15 пациентов выздоровели и выписались из клиники. Ухудшение состояния отмечено у 33 (33%) пациентов, среди которых у 20 имел место летальный исход. По данным ретроспективного исследования R. Alattar и соавт. [94], наблюдавших 25 пациентов с COVID-19, в целом по группе лечение ТЦЗ ассоциировалось с нормализацией температуры тела, снижением концентрации СРБ со 193 мг/л до менее чем 6 мг/л ($p = 0,0001$), положительной динамикой патологии легких у 44% через 7 дней и у 68% пациентов через 14 дней. Число пациентов, находившихся на ИВЛ, снизилось с 84 до 60% через 7 дней и до 28% через 16 дней ($p = 0,001$). За время наблюдения 9 (36%) пациентов выписались из стационара, у троих отмечен летальный исход. В то же время М. Colaneri и соавт. [96] не выявили снижения летальности и потребности в переводе в ОИТ у пациентов, получавших лечение ТЦЗ ($n = 21$) по сравнению с контрольной группой, соответствующей по демографическим клиническим показателям группе пациентов, леченных ТЦЗ.

Промежуточный анализ материалов РКИ фазы II (CORIMUNO-TOCI), в которое были включены пациенты с обусловленной COVID-19 пневмонией, свидетельствуют о том, что лечение ТЦЗ ($n = 65$) приводит к снижению потребности в ИВЛ по сравнению с контрольной группой ($n = 64$) [114].

Группа экспертов Всемирной организации здравоохранения обсудила данные клинических протоколов, освещающих применение ТЦЗ у пациентов с COVID-19 в Италии и Испании в реальной клинической практике [115]. В Бергамо (госпиталь ASST Papa Giovanni XXIII) ТЦЗ (800 мг) был назначен 59 пациентам с пневмонией при COVID-19 и высоким уровнем ИЛ6 (в среднем 142 пг/мл). Улучшение отмечено у 36% пациентов, ухудшение — у 32%, отсутствие эффекта — у 32%. В Болонье в открытый протокол было включено 416 пациентов с SaO_2 (сатурация кислородом) $< 92\%$ и $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ мм рт. ст. Однократная доза ТЦЗ составила в среднем 8 мг/кг с повторным (при необходимости) введением, но всего не более 800 мг. Необходимость проведения ИВЛ или летальный исход отмечены у 10% пациентов, получавших ТЦЗ, и у 30% в группе стандартной терапии. Однако пациенты, получавшие ТЦЗ, имели более легкую форму заболевания, чем в контроле.

В Милане ТЦЗ (п/к) применяли у 75 пациентов с $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ мм рт. ст. Все пациенты получали гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир, ремдесивир, азитромицин и ГК. В целом, по сравнению с «историческим» контролем, у пациентов, получавших ТЦЗ, не отмечено существенного клинического улучшения и исходов заболевания. Факторами риска неблагоприятного прогноза были ожирение, АГ, лимфоцитоз и уровень ИЛ6 < 100 мг/мл. Обращает на себя внимание тот факт, что у 31% пациентов в группе ТЦЗ имела место тяжелая бактериальная инфекция. В другом исследовании, проведенном в Испании, ингибиторы ИЛ6Р получали 100 пациентов: 50 пациентов — ТЦЗ (400 мг однократно) и 50 — САР (в/в или п/к). Критериями включения в исследование были $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ мм рт. ст., отсутствие потребности в ИВЛ (30% пациентов получали неинвазивную вентиляцию легких). Лечение ТЦЗ ассоциировалось с умеренным улучшением выживаемости пациентов, а материалы, касающиеся САР, пока не анализировались.

В то же время разочаровывают предварительные результаты многоцентрового РКИ (II/III фазы) САР, в которое включено 400 пациентов COVID-19, находящихся в тяжелом или критическом состоянии (потребность в ИВЛ, высокоскоростной назальный поток и/или госпитализация в ОИТ) [116]. Промежуточный анализ (в рамках фазы II) не выявил достоверных различий в эффективности терапии САР в дозе 400 мг в/в ($n = 145$) по сравнению с контролем ($n = 77$) в отношении всех анализируемых «конечных точек»: летальности (23% против 27%), потребности в продолжении вентиляции легких (23% против 27%), клинического улучшения (59% против 41%), прекращения процедур высокоскоростного назального потока (58% против 41%), выписки из стационара (53% против 41%). Исключением было более выраженное снижение концентрации СРБ в группе САР, чем в контроле (-79% против -21%).

Получены предварительные результаты, касающиеся эффективности и безопасности применения СЛТ у 21 пациента с COVID-19, осложненным ОРДС [117]. В целом эффективность терапии можно оценить как удовлетворительную. У всех пациентов наблюдалась нормализация (в пределах 5–7 дней) уровня СРБ, у 2/3 — улучшение или стабилизация функции легких. Тем не менее у 5 пациентов отмечена отрицательная динамика (один пациент погиб), потребовавшая проведения ИВЛ. Следует подчеркнуть, что особенностями пациентов, получавших терапию СЛТ, были относительно молодой возраст и избыточная масса тела, а у 23% имел место СД. В связи с этим представляют интерес данные о том, что эффективность терапии ингибиторами ИЛ6Р (ТЦЗ) существенно ниже у пациентов с гипергликемией, чем с нормогликемией, и ассоциируется с более высоким базальным уровнем ИЛ6 у пациентов с гипергликемией независимо от наличия СД [118].

Недавно F. Khan и соавт. [113] представили предварительный систематический обзор первых опубликованных результатов применения ингибиторов ИЛ6 (ТЦЗ и СЛТ) у пациентов с COVID-19 ($n = 59$) [88, 89, 100, 102]. В целом 34% пациентов выздоровели, частота летальности составила 6,8%. Следует обратить внимание на то, что, по предварительным данным, летальность у пациентов ($n = 1500$) с критической формой COVID-19 существенно выше (от 19,4 до 66,3%), хотя и зависит от доступности респираторной поддержки [119]. В то же время следует обратить внимание на недостатки проведенных исследований, а имен-

Таблица 5 Планируемые или текущие исследования ингибиторов ИЛ6 при COVID-19

Регистрация	План	Лечение	Сравнение
NCT04315480	РКИ (фаза II)	ТЦЗ	Нет
NCT04359667	Проспективное	ТЦЗ	Нет
NCT04310228	РКИ (3 группы)	Флавиавир в комбинации с ТЦЗ	Флавиавир
ChiCTR2000030894			ТЦЗ
NCT04341870	РКИ (фаза II/III)	САР, азитромицин, гидроксихлорохин	САР
NCT04335305	РКИ (фаза II)	ТЦЗ, пембролизумаб**	Стандартное лечение
ChiCTR2000029765	РКТ (фаза IV)	ТЦЗ в комбинации со стандартной терапией	Стандартная терапия
NCT04306705	Ретроспективное, когортное (3 группы) исследование	ТЦЗ в комбинации со стандартной терапией	ЗТП* в комбинации со стандартной терапией
NCT04322188	Ретроспективное, случай-контроль	СИЛ	Стандартная терапия
NCT04329650	РКИ (фаза II)	СИЛ	Метилпреднизолон
NCT04346355	РКИ (фаза II)	ТЦЗ в комбинации со стандартной терапией	Стандартная терапия
NCT04365764	Наблюдательное, случай-контроль	Различные методы лечения, включая ТЦЗ и САР	Нет
NCT04333914	РКИ (фаза II)	Аналог хлорохина (GNS651) Ниволумаб*** ТЦЗ	Стандартная терапия
NCT04356937	РКИ (фаза III)	ТЦЗ	Плацебо
NCT04363853	Проспективное (фаза II) исследование	ТЦЗ	Нет
NCT04363736	РКИ (фаза II)	ТЦЗ 8 мг/кг	ТЦЗ 4 мг/кг
NCT04357808	РКИ (фаза II)	САР и стандартная терапия	Стандартная терапия
NCT04327388	РКИ (фаза II/III)	САР	Плацебо
NCT04331795	РКИ (фаза II), non-inferiority	ТЦЗ 200 мг, п/к ТЦЗ 80 мг, п/к	Нет
NCT04366206	Проспективное исследование, наблюдательная когорта	Различные формы терапии, включая ТЦЗ и САР	Нет
NCT04357860	РКИ (фаза II)	САР 200 мг САР 400 мг	Плацебо
NCT04372186	РКИ (фаза III)	ТЦЗ	Плацебо
NCT04320615	РКИ (фаза III)	ТЦЗ	Плацебо
NCT04330638	РКИ (фаза IV; 6 групп)	Анакина СИЛ Анакина и СИЛ ТЦЗ Анакина и ТЦЗ	Общая практика
NCT04332094	РКИ (фаза II)	ТЦЗ, гидроксихлорохин, азитромицин	Гидроксихлорохин, азитромицин
NCT04361032	РКИ (фаза III)	ТЦЗ, эноксапарин, стандартная терапия	Дефероксамин, эноксапарин и стандартная терапия
NCT04335071	РКИ (фаза II)	ТЦЗ	Плацебо
NCT04345445	РКИ (перекрестное)	ТЦЗ Метилпреднизолон	Нет
NCT04332913	Наблюдательное, когортное исследование	ТЦЗ	Нет
NCT04317092	РКИ (фаза II; 1 группа), наблюдательное когортное исследование	ТЦЗ	Нет
NCT04321993	Нерандомизированное исследование (фаза II)	Лопиноавир/ритонавир Гидроксихлорохин Барицитиниб САР	Нет

но: их ретроспективный характер, предоставление неполных данных о сопутствующей терапии, отдаленных исходах и др. Это послужило основанием для планирования очень большого числа РКИ, характеристика которых представлена в табл. 5 [120]. Разнообразие протоколов, которые включают в себя как классические РКИ, так и прямые («head-to-head») сравнительные исследования эффективности различных ингибиторов ИЛ6 и ИЛ1, а также препаратов, использующихся для иммунофармакотерапии злокачественных новообразований (ингибиторы «иммунных контрольных точек»), позволяет надеяться на более глубокое понимание истинного места ингибиторов ИЛ6 и создание предпосылок для персонализированной терапии тяжелых форм COVID-19.

Рекомендации

Разработаны предварительные рекомендации (протоколы), касающиеся применения ТЦЗ для лечения пациентов с тяжелым течением COVID-19 или имеющих высокий риск развития синдрома цитокинового шторма [121–128]. К основным положениям рекомендаций относятся следующие: мультидисциплинарный подход, основанный на консенсусе специалистов — реаниматологов, гематологов, инфекционистов и ревматологов; доказательства развития «гипервоспаления», в том числе увеличение концентраций ИЛ6, ферритина, высокое значение HScore (reactive hemophagocytic syndrome diagnostic score; <http://saintantoine.aphp.fr/score>) в динамике; исключение других форм инфекционной патологии, кроме SARS-CoV-2.

Показания

1. Пациенты с респираторными симптомами, находящиеся в тяжелом, но не критическом состоянии, имеющие признаки нарушения газообмена, проявляющиеся в умеренной одышке, тахипноэ, отрицательной динамике SpO₂ или SpO₂ <93%, PaO₂/FiO₂ <30 мм рт. ст., в отсутствие «критических» проявлений заболевания, таких как тяжелая респираторная недостаточность, ОРДС, нарушение сознания, кардиогенный шок.

2. Пациенты с респираторными симптомами, находящиеся в критическом состоянии, имеющие клинические проявления ОРДС, в том чис-

ле умеренный ОРДС (Берлинские критерии: $100 < PaO_2/FiO_2 \leq 200$ мм рт. ст.), или тяжелую дыхательную недостаточность, или признаки ухудшения течения ОРДС, нуждающиеся в ИВЛ, или в состоянии шока, или имеющие сопутствующую мультиорганную недостаточность, требующую интенсивного мониторинга и терапии.

3. Пациенты с высоким риском развития синдрома цитокинового шторма (ферритин >600 мкг/мл; D-димер $>1,0$ мг/л) в сочетании с нарастанием неблагоприятных клинических проявлений.

Назначение ингибиторов ИЛ6 не целесообразно при низкой вероятности выживания пациентов (<48 ч) и проведения ИВЛ (>48 ч).

Режим дозирования

Индукционная терапия:

- ТЦЗ (в/в, в течение 60 мин):
50–60 кг – 400 мг;
≥60–85 кг – 600 мг;
≥85 кг – 800 мг;
- САР – 200–400 мг (п/к).

Дополнительное назначение ингибиторов ИЛ6Р в той же дозе через 8–12 ч:

- отсутствие или недостаточный клинический эффект, или
- отсутствие снижения концентрации высокочувствительного СРБ $<50\%$ от исходного, и/или
- отсутствие снижения концентрации D-димера, фибриногена или ферритина.

Мониторинг (до первого введения, сразу перед вторым введением, через 24 ч и 36 ч после второго введения):

- общий анализ крови, включая тромбоциты;
- аланинаминотрансфераза/аспартатаминотрансфераза (АЛТ/АСТ);
- лактатдегидрогеназа;
- D-димер;
- ферритин;
- СРБ;
- ИЛ6.

Абсолютные противопоказания

- Гиперчувствительность к ТЦЗ, САР, СЛТ и любому компоненту препаратов.
- Тяжелые бактериальные и грибковые инфекции (выраженное увеличение концентрации прокальцитонина).
- Выраженное повышение концентрации АСТ/АЛТ (>5 верхних границ нормы).
- Нейтропения (абсолютное число нейтрофилов $<0,5 \cdot 10^9/л$).
- Тромбоцитопения ($<50,0 \cdot 10^9/л$).
- Недавнее (с учетом периода полувыведения) применение генно-инженерных биологических препаратов или таргетных базисных противовоспалительных препаратов по поводу иммуновоспалительных заболеваний.

Продолжение табл. 5

Регистрация	План	Лечение	Сравнение
NCT04315298	РКИ (фаза II/III; 3 группы)	Высокие дозы САР Низкие дозы САР	Плацебо
NCT04324073	РКИ (фаза II/III)	САР	Стандартная терапия
NCT04331808	РКИ (фаза II)	ТЦЗ	« «
NCT04322773	РКИ (фаза II; 4 группы)	ТЦЗ (в/в) ТЦЗ (п/к) САР (п/к)	« «
NCT04345289	РКИ (фаза III; 6 групп)	Плазма выздоровевших пациентов САР Гидроксихлорохин Барицитиниб	Инъекционная форма плацебо Пероральная форма плацебо
NCT04370834	РКИ (фаза II)	ТЦЗ	Нет
NCT04361552	РКИ (фаза III)	ТЦЗ и стандартная терапия	Стандартная терапия
NCT04339712	Нерандомизированное исследование	Анакинра ТЦЗ	Нет
NCT04359901	РКИ (фаза II)	САР и стандартная терапия	Стандартная терапия

Примечание. *ЗТП – непрерывная заместительная почечная терапия; **пембролизумаб – человеческое мАТ (IgG4), селективно блокирующее взаимодействие между PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2; ***ниволумаб – человеческое мАТ (IgG4), блокирующее взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2).

Относительные противопоказания

- Беременность, кормление грудью.
- Латентный туберкулез.
- Нетяжелые бактериальная и грибковая инфекции, гепатит В и С.
- Сердечная недостаточность (IV класс по NYHA).
- Тяжелое (неоперабельное, многососудистое) поражение коронарных артерий.
- Цирроз печени (счет MELD-Na ≥ 25), алкогольный гепатит (счет MELD-Na ≥ 30), рак печени.
- Тяжелая деменция, прогрессирующие нервно-мышечные заболевания.
- Тяжелые, хронические заболевания легких с исходной потребностью в кислороде $\geq 60\%$ FiO_2 ; первичная легочная гипертензия (III–IV класс по NYHA).
- Прогрессирующие онкологические заболевания.

Предупреждение

На фоне лечения ингибиторами ИЛ6Р может наблюдаться развитие нейтропении (в течение 2 дней после введения, максимальное – через 24 ч), тромбоцитопении и увеличение уровней печеночных трансаминаз.

Перспективы

Несмотря на несомненное участие гиперпродукции ИЛ6 в иммунопатогенезе синдрома цитокинового шторма при COVID-19, что в первую очередь подтверждается эффективностью терапии ингибиторами ИЛ6, остаются нерешенными проблемы, касающиеся показаний для назначения терапии этими препаратами, прогнозирования риска развития этой патологии, исходов, вариантов течения, нежелательных лекарственных реакций [129, 130]. В целом можно констатировать, что тактика ведения пациентов с COVID-19 носит эмпирический характер и нуждается в дальнейшем совершенствовании. Очевидно, что основными проблемами фармакотерапии COVID-19 (как и многих других вирусных инфекций) остаются трудность реализации «превентивной» стратегии (вакцинация) и отсутст-

вие противовирусных препаратов с доказанной эффективностью. Специфическими для COVID-19 проблемами являются мужской пол, пожилой возраст пациентов и высокая мультиморбидность (СД, кардиоваскулярная патология, болезни легких и др.), ухудшающие прогноз при этом заболевании [131], а также прием большого числа лекарственных препаратов (нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы АПФ и др.), которые потенциально могут оказывать негативное влияние на течение вирусной инфекции. Имеются данные, что АГ и СД ассоциируются с замедлением клиренса SARS-CoV-2 из кровяного русла [132].

Следует подчеркнуть, что в ревматологии уже давно с успехом адаптирована стратегия «Лечение до достижения цели» — Treat To Target, суть которой заключается в ранней агрессивной терапии («окно возможности» — window of opportunity) наиболее эффективными препаратами для достижения ремиссии заболевания [133]. Мы полагаем, что, несмотря на существование принципиальных отличий ИВРЗ (в первую очередь речь идет о РА как модели), для которых характерно относительно медленное прогрессирование заболеваний, от COVID-19, при котором может стремительно развиваться потенциально летальная патология легких и других внутренних органов (синдром цитокинового шторма), некоторые положения этой концепции приемлемы для COVID-19, по крайней мере гипотетически. Можно предположить, что при COVID-19 эта стратегия может быть реализована в короткий промежуток времени между завершением фазы вирусемии, когда «цитопатическое» действие вируса определяет формирование раннего («защитного», но не всегда эффективного) противовирусного иммунного ответа, и трансформацией патологии у некоторых пациентов в «гипериммунную» фазу, прогрессирующую в направлении синдрома цитокинового шторма. К сожалению, при COVID-19 сочетанное применение имеющихся в настоящее время противовирусных препаратов, а также препаратов с предполагаемой «двойной» активностью (например, гидроксихлорохина) не позволяет «открыть окно возможности» у определенной категории пациентов, имеющих, в силу ряда пока недостаточно понятных причин, высокий риск развития синдрома цитокинового шторма. Шаг в этом направлении был сделан в процессе «репозиционирования» ингибитора JAK 1/2 барицитиниба (БАРИ) — таргетного базисного противовоспалительного препарата (широко применяется для лечения РА, а в последнее время — и других иммуновоспалительных заболеваний). Напомним, что БАРИ, ингибируя активность JAK1 и JAK2, подавляет сигнализацию широкого спектра «провоспалительных» цитокинов, в том числе ИЛ6 [134, 135]. Оказалось также, что наряду с противовоспалительным действием БАРИ обладает способностью блокировать инфицирование SARS-CoV-2 клеток-мишеней и внутриклеточную сборку вируса [136, 137]. Предварительные результаты открытого исследования свидетельствуют об эффективности терапии БАРИ (4 мг в день в течение 2 нед) в ранний период болезни (≤ 6 дней) у пациентов с легким/умеренным течением обусловленной COVID-19 пневмонии [138]. Определенные надежды возлагаются на другой ингибитор JAK — руксолитиниб (как и БАРИ, селективен в отношении JAK1/2), который недавно получил одобрение Управления по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (US Food and Drug Administration, FDA) для лечения стероид-рефрактер-

ной болезни «трансплантат против хозяина», нередко осложняющейся неконтролируемым воспалительным повреждением внутренних органов [139]. Недавно получены данные об эффективности руксолитиниба у взрослых пациентов с вторичным ГЛГ [140].

Рассматривая перспективы применения ингибиторов ИЛ6 и JAK при COVID-19 в ранний период болезни, следует обратить внимание на определенные опасения, связанные с возможностью подавления антивирусного иммунного ответа [141], что делает опасным применение этих препаратов в ранний период болезни при не завершившейся вирусемии. Однако некоторые предварительные данные свидетельствуют о том, что сам ИЛ6 обладает способностью усиливать персистенцию вирусов, в том числе за счет подавления экспрессии перфонины и гранзима В в ЕК-клетках, участвующих в противовирусном иммунитете [142].

В более широком контексте иммуномодулирующей персонализированной терапии [130, 143], основанной на концепции «таксономии» цитокин-зависимых заболеваний [144, 145], продолжаются интенсивные исследования, направленные на поиск других адекватных терапевтических «мишеней» при синдроме цитокинового шторма у пациентов с COVID-19. Наряду с ИЛ6 изучаются (или обсуждаются) перспективы ингибиции других «провоспалительных» цитокинов: ИЛ1 [146, 147], ФНО α [148], ГМ-КСФ [38, 149], ИФН γ [14], ИЛ17 [150], ИЛ18 [151, 152], — а также активации системы комплемента [153] и даже анти-В-клеточной терапии мАТ к CD20 В-клеткам ритуксимабом (эффективен при ГЛГ, связанном с вирусом Эпштейна—Барр) [154]. Следует особо подчеркнуть, что, как и в случае с ИЛ6, многие из этих препаратов специально разрабатывались и с успехом применяются для лечения ИВРЗ [155, 156].

Одно из перспективных направлений фармакотерапии связано с ингибицией ИЛ1, который инициирует опосредованную NF- κ B (nuclear factor kappa — light-chain-enhancer of activated B cells) гиперпродукцию широкого спектра цитокинов, включая ИЛ6 [157]. Ингибиторы ИЛ1: анакинра (рекомбинантный антагонист рецептора ИЛ1) и канакинумаб (мАТ к ИЛ1 β) — весьма эффективны при широком круге аутовоспалительных заболеваний [158], а анакинра — также при сепсисе [159] и вторичном ГЛГ [160–162]. Совсем недавно были получены данные об успешном применении анакинры у 9 пациентов с тяжелой пневмонией при COVID-19 [163].

Потенциальной «терапевтической» мишенью как при ИВРЗ, так и при COVID-19 является ГМ-КСФ [164, 165] — «провоспалительный» цитокин, синтезирующийся в первую очередь миелоидными клетками и участвующий в дифференцировке и пролиферации нейтрофилов, дендритных клеток, макрофагов и эндотелиальных клеток. Сигнализация ГМ-КСФ опосредуется JAK2 и потенциально блокируется БАРИ и другими ингибиторами JAK. Недавно было показано, что введение мАТ к рецепторам ГМ-КСФ — марвилимуаба (одна в/в инфузия) — пациентам ($n=6$) с тяжелым течением COVID-19 привело к быстрому (1–3 дня) исчезновению лихорадки, улучшению кислородного насыщения легких, тенденции к более быстрому выздоровлению; никому из пациентов не потребовалась ИВЛ (Kiniksa Pharmaceuticals, персональное сообщение). Запланировано PKI (BREATH), направленное на оценку эффективности и безопасности человеческих мАТ к ГМ-КСФ у пациентов с тяжелым течением COVID-19, осложнен-

ным ОРДС [166]. МАТ к ИФН γ (эмапалумаб) прошел регистрацию FDA для лечения наследственного ГЛГ, начаты клинические испытания его эффективности при вторичной форме этой патологии [167, 168].

Среди цитокинов, которые могут потенциально участвовать в развитии синдрома цитокинового шторма, привлекает внимание ИЛ18, который рассматривается как важная патогенетическая «мишень» при некоторых формах синдрома активации макрофагов. Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности рекомбинантного ИЛ18-связывающего белка (tadekinig alfa) у пациентов с синдромом активации макрофагов, ассоциированным с мутацией «gain-on-function» (мутация с приобретением функции) гена *NLRC4* инфламасомы [169] и рефрактерной болезнью Стилла взрослых, нередко осложняющейся развитием синдрома активации макрофагов [170].

Система комплемента, с одной стороны, является важным компонентом врожденного иммунного ответа против вирусных инфекций, а с другой — принимает активное участие в развитии воспалительного повреждения органов и тканей [171]. У пациентов с COVID-19 в ткани легких (биопсия) выявлены массивные отложения активированных компонентов комплемента (С3а), в сыворотке — увеличение концентрации С5а (анафилоксин) [172], а в микрососудах легких и коже — депозиты С5b-9 (мембраноатакующий комплекс), С4d и сериновой протеазы, ассоциированной с манноза-связанным лектином (mannose binding lectin-associated serine protease) [173]. Все это вместе взятое свидетельствует об активации комплемента по альтернативному и лектиновому путям как важном эффекторном механизме системного микротромбоза (тромбовоспаление) при COVID-19 [174–176]. Это сближает COVID-19 с другими тромботическими микроангиопатиями, в том числе развивающимися как осложнение системной красной волчанки и АФС [177, 178]. Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности у пациентов с COVID-19 препарата экулизумаб (Солирис, Alexion, США), представляющего собой гуманизированные МАТ (IgG2/4k), блокирующие С5а-компонент комплемента и образование мембраноатакующего комплекса [179], и нового низкомолекулярного ингибитора С3А семейства компстатинов (AMI-101) [180] у па-

циентов с COVID-19, осложненным ОРДС. Привлекает внимание авакопан (CCX168, авасоран), пероральный низкомолекулярный антагонист С5а-рецепторов [181], который продемонстрировал эффективность при ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами системных васкулитах [182].

Как и при тяжелых обострениях иммуновоспалительных заболеваний и сепсисе, при COVID-19 применяется внутривенный иммуноглобулин (ВИГ) [183], обладающий широким спектром иммуномодулирующих, противовирусных и антибактериальных эффектов [184]. Положительные результаты использования нескольких инфузий ВИГ при тяжелом течении COVID-19 получены в серии исследований [185, 186]. Примечательно, что в некоторых препаратах ВИГ обнаружены антитела, перекрестно реагирующие с SARS-CoV-2 [187]. С другой стороны, полагают, что плазма выздоровевших больных COVID-19 оказывает позитивный эффект не только за счет содержания антивирусных нейтрализующих антител, но и вследствие иммуномодулирующих эффектов, сходных с таковыми ВИГ [188].

Таким образом, проблема синдрома цитокинового шторма при COVID-19 за короткое время аккумулировала в себе многие направления научных и клинических исследований, касающихся изучения механизмов иммунопатогенеза и лечения ИВРЗ. Можно надеяться, что беспрецедентные усилия ученых и врачей всего мира позволят не только улучшить прогноз при COVID-19 и накопить бесценные знания для успешной борьбы с эпидемиями вирусных инфекций, с которыми человечество может столкнуться в будущем, но и будут способствовать совершенствованию фармакотерапии широко распространенных ИВРЗ.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор самостоятельно разработал концепцию статьи и подготовил рукопись. Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):265–9. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Available at: <https://www.who.int> (accessed 18.04.2020).
- Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):123–32. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132 [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a rheumatologist's thoughts. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):123–32. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132 (In Russ.)].
- Sarzi-Putini P, Giorgi V, Sirotti S, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol*. 2020 Mar–Apr;38(2):337–42.
- Ferro F, Elefante E, Baldini C, et al. COVID-19: the new challenge for rheumatologists. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38:175–80.
- Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood*. 2019 Feb 28;133(9):906–18. doi: 10.1182/blood-2018-11-882993
- Guo L, Rondina MT. The era of thromboinflammation: platelets are dynamic sensors and effector cells during infectious diseases. *Front Immunol*. 2019 Sep 13;10:2204. doi: 10.3389/fimmu.2019.02204
- Pedersen SF, Ho YC. A storm is raging. *J Clin Invest*. 2020 Apr 13. pii: 137647. doi: 10.1172/JCI137647
- Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, et al. On the alert for cytokine storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheum*. 2020 Apr 15. doi: 10.1002/art.41285
- Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020 May 1;368(6490):473–4. doi: 10.1126/science
- Violi F, Pastori D, Cangemi R, et al. Hypercoagulation and antithrombotic treatment in Coronavirus 2019: A new challenge. *Thromb Haemost*. 2020 Apr 29. doi: 10.1055/s-0040-1710317
- Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr 27. pii: S2213-2600(20)30216-2. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2

13. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Lopez-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*. 2014;383:1503-16. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X
14. Behrens EM, Koretzky GA. Review: Cytokine storm syndrome: looking toward the precision medicine era. *Arthritis Rheum*. 2017;69(6):1135-43. doi: 10.1002/art.40071
15. Carter SJ, Tattersall RS, Ramanan AV. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jan 1;58(1):5-17. doi: 10.1093/rheumatology/key006
16. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The immunology of macrophage activation syndrome. *Front Immunol*. 2019 Feb 1;10:119. doi: 10.3389/fimmu.2019.00119
17. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):56. doi: 10.1186/s40425-018-0343-9
18. Gupta KK, Khan MA, Singh SK. Constitutive inflammatory cytokine storm: a major threat to human health. *J Interferon Cytokine Res*. 2020;40(1):19-23. doi: 10.1089/jir.2019.0085
19. Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrophage activation-like syndrome: a distinct entity leading to early death in sepsis. *Front Immunol*. 2019 Jan 31;10:55. doi: 10.3389/fimmu.2019.00055
20. Sun X, Wang T, Cai D, et al. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020 Apr 25. pii: S1359-6101(20)30048-4. doi: 10.1016/j.cytogfr
21. Mehta P. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30628-0](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30628-0)
22. Schulert GS, Grom AA. Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine-directed therapies. *Ann Rev Med*. 2015;66:145-59. doi: 10.1146/annurev-med-061813-012806
23. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheum*. 2014 Sep;66(9):2613-20. doi: 10.1002/art.38690
24. Tay MZ, Poh CM, Renia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020 Apr 28. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8
25. Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020 Apr;92(4):424-32. doi: 10.1002/jmv.25685
26. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
27. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
28. Wang Z, Yang B, Li Q, et al. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa272
29. Liu Y, Zhang C, Huang F, et al. Elevated plasma level of selective cytokines in COVID-19 patients reflect viral load and lung injury. *Nat Sci Rev*. 2020:nwaa037. doi: 10.1093/nsr/nwaa037
30. Liu J, Li S, Liu J, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. 2020 Apr 18;55:102763. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102763
31. Xu B, Fan CY, Wang AL, Zou YL, Yu YH, et al. Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: A clinical retrospective study in Wuhan, China. *J Infect*. 2020 Apr 18. pii: S0163-4453(20)30223-1. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.012
32. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):420-2. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
33. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in wuhan, china. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 12. pii: ciaa248. doi: 10.1093/cid/ciaa248
34. Shi Y, Tan M, Chen X, et al. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China. *medRxiv*. 2020.03.12.20034736. doi: 10.1101/2020.03.12.20034736
35. Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. 2020. Available at: <https://academic.oup.com/nsr/article-abstract/doi/10.1093/nsr/nwaa041/5804736>
36. Zheng M, Gao Y, Wang G, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020 May;17(5):533-5. doi: 10.1038/s41423-020-0402-2
37. Zheng HY, Zhang M, Yang CX, Zhang N, Wang XC, et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020 May;17(5):541-3. doi: 10.1038/s41423-020-0401-3
38. Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Aberrant pathogenic GM-CSF+T cells and inflammatory CD14+CD16+ monocyte in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. *bioRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.12.945576
39. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, et al. Pulmonary and cardiac pathology in COVID-19: The first autopsy series from New Orleans. *medRxiv*. 2020.04.06.20050575. doi: 10.1101/2020.04.06.20050575
40. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy*. 2016 Jul;8(8):959-70. doi: 10.2217/imt-2016-0
41. Grom AA, Horne A, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 May;12(5):259-68. doi: 10.1038/nrrheum.2015.179
42. Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, et al. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Apr 23. doi: 10.1038/s41584-020-0419-z
43. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev*. 2020 Apr 3:102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537
44. Zhang C, Wu Z, Li JW, et al. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 29:105954. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020
45. Calabrese LH, Rose-John S. IL-6 biology: implications for clinical targeting in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:720-7. doi: 10.1038/nrrheum.2014.127
46. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):590-9. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599 [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590-9. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599 (In Russ.)].
47. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. *Immunity*. 2019 Apr 16;50(4):1007-23. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.026
48. Koch C, Barrett D, Teachey T. Tocilizumab for the treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced cytokine release syndrome. *Exp Rev Clin Immunol*. 2019;15:813-22. doi: 10.1080/1744666X.2019.1629904
49. Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*. 2014 Oct 16;371(16):1507-17. doi: 10.1056/NEJMoa1407222
50. Liu B, Li M, Zhou Z, et al. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun*. 2020 Apr 10:102452. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102452
51. Garbers C, Heink S, Korn T, Rose-John S. Interleukin-6: designing specific therapeutics for a complex cytokine. *Nat Rev Drug Discov*. 2018 Jun;17(6):395-412. doi: 10.1038/nrd.2018.45

52. Murakami M, Kamimura D, Hirano T. Pleiotropy and Specificity: Insights from the Interleukin 6 Family of Cytokines. *Immunity*. 2019 Apr 16;50(4):812-31. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.027
53. Jones SA, Jenkins BJ. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer. *Nat Rev Immunol*. 2018 Dec;18(12):773-89. doi: 10.1038/s41577-018-0066-7
54. Huang Y, Tu M, Wang S, et al. Clinical characteristics of laboratory confirmed positive cases of SARS-CoV-2 infection in Wuhan, China: A retrospective single center analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020:101606. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101606
55. Lui T, Zhang J, Yang Y, et al. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.01.20029769
56. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020. doi: 10.1007/s00134-020-05991
57. Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and functional exhaustion of T Cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.18.20024364
58. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 Mar;1-10. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
59. Zhu W, Xie K, Lu H, et al. Initial clinical features of suspected coronavirus disease 2019 in two emergency departments outside of Hubei, China. *J Med Virol*. 2020. doi: 10.1002/jmv.25763
60. Zhou Y, Han T, Chen J, et al. Clinical and autoimmune characteristics of severe and critical cases with COVID-19. *Clin Transl Sci*. doi: 10.1111/CTS.12805
61. Wenjun W, Xiaoqing L, Lie P, et al. The definition and risk of cytokine release syndrome-like in 11 COVID-19 infected pneumonia critically ill patients: disease characteristics and retrospective analysis. *medRxiv*. doi: 10.1101/2020.02.26.20026989
62. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;(1095):2020.02.16.20023903. doi: 10.1172/JCI137244
63. Li Y, Hu Y, Yu J, Ma T. Retrospective analysis of laboratory testing in 54 patients with severer critical type 2019 novel coronavirus pneumonia. *Lab Invest*. doi: 10.1038/s41374-020-0431-6
64. Zhu Z, Cai T, Fan L, et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *Int J Infect Dis*. 2020. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.041
65. Wan S, Yi Q, Fan S, et al. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients. *Br J Haematol*. 2020 May;189(3):428-37. doi: 10.1111/bjh.16659
66. Herold T, Jurinovic V, Arnreihx C, et al. Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients. *medRxiv*. doi: 10.1101/2020.04.01.20047381
67. Coomes EA, Haghighyan H. Interleukin-6 in COVID-19: a systemic review and meta-analysis. *medRxiv*. doi: 10.1101/2020.03.30.200448058
68. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Apr 28. doi: 10.1002/jmv.25948
69. Song C-Y, Xu J, He J-Q, Lu Y-Q. COVID-19 early warning score: a multi-parameter screening tool to identify highly suspected patients. *medRxiv*. 2020:2020.03.05.20031906. doi: 10.1101/2020.03.05.20031906
70. Zhang H, Wang X, Fu Z, et al. Potential factors for prediction of disease severity of COVID-19 patients. *medRxiv*. 2020.03.20.20039818. doi: 10.1101/2020.03.20.20039818
71. Zhang B, Zhou X, Zhu C, et al. Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. *medRxiv*. 2020.03.12.20035048. doi: 10.1101/2020.03.12.20035048
72. Lagunas-Rangel FA, Chavez-Valencia V. High IL-6/IFN- γ ratio could be associated with severe disease in COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020 Apr 16. doi: 10.1002/jmv.25900
73. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1111/JTH.14854
74. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 Viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med*. 2020 Mar 19;382(12):1177-9. doi: 10.1056/NEJMc2
75. Chen X, Zhao B, Qu Y, et al. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *Clin Infect Dis*. 2020. Available at: <https://academic.oup.com/cid/>
76. Li H, Liu L, Zhang D, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*. 2020 Apr 17. pii: S0140-6736(20)30920-X. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30920
77. Gao Y, Li T, Han M, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020 Mar 17. doi: 10.1002/jmv.25770
78. Liu F, Li L, Xu M, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. 2020 Apr 14;127:104370. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104370
79. Yun H, Sun Z, Wu J, et al. Laboratory data analysis of novel coronavirus (COVID-19) screening in 2510 patients. *Clin Chim Acta*. 2020 Apr 18;507:94-7. doi: 10.1016/j.cca.2020.04.018
80. Zheng Y, Xu H, Yang M, et al. Epidemiological characteristics and clinical features of 32 critical and 67 noncritical cases of COVID-19 in Chengdu. *J Clin Virol*. 2020 Apr 10;127:104366. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104366
81. Zhu J, Ji P, Pang J, et al. Clinical characteristics of 3,062 COVID-19 patients: a meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Apr 15. doi: 10.1002/jmv.25884
82. Tan C, Huang Y, Shi F, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol*. 2020 Apr 13. doi: 10.1002/jmv.25871
83. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Med Mal Infect*. 2020 Mar 31. pii: S0399-077X(20)30086-X. doi: 10.1016/j.medmal
84. Li H, Xiang X, Ren H, et al. Serum amyloid A is a biomarker of severe Coronavirus Disease and poor prognosis. *J Infect*. 2020 Apr 8. pii: S0163-4453(20)30162-6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.035
85. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва, ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 с.
[Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biologicals in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 549 p. (In Russ.)].
86. Насонов ЕЛ. Применение тоцилизумаба при ревматоидном артрите: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(6):46-56. doi: 10.14412/1995-4484-2011-521
[Nasonov EL. Use of tocilizumab for rheumatoid arthritis: new evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(6):46-56. doi: 10.14412/1995-4484-2011-521 (In Russ.)].
87. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Эффективность и безопасность сарилумаба (полностью человеческие моноклональные антитела к рецептору интерлейкина 6) при ревматоидном артрите: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(5):564-77. doi: 10.14412/1995-4484-2019-564-57
[Nasonov EL, Lila AM. The efficacy and safety of sarilumab, fully human monoclonal antibodies against interleukin 6 receptor, in rheumatoid arthritis: new evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(5):564-77. doi: 10.14412/1995-4484-2019-564-57 (In Russ.)].
88. Luo P, Liu Y, Qiu L, et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J Med Virol*. 2020 Apr 6. doi: 10.1002/jmv.25801
89. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Apr 29. pii: 202005615. doi: 10.1073/pnas.2005615117

90. Roumier M, Paule R, Groh M, et al. Interleukin-6 blockade for severe COVID-19. *BMJ*. 2020 Apr. doi: 10.1101/2020.04.20.20061861
91. Klopfenstein T, Zayet S, Lohse A, et al. Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients. *Med Mal Infect*. 2020 May 6. pii: S0399-077X(20)30129-3. doi: 10.1016/j.medmal.2020.05.001
92. Quartuccio L, Sonaglia A, McGonagle D, et al. Profiling COVID-19 pneumonia progressing into the cytokine storm syndrome: results from a single Italian Centre study on tocilizumab versus standard of care. *medRxiv*. 2020.05.01.20078360. doi: 10.1101/2020.05.01.20078360
93. Toniati P, Piva S, Cattalini M, et al. Brescia International Research and Training HUB (BIRTH). Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev*. 2020 May 3:102568. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102568
94. Alattar R, Ibrahim TBH, Shaar SH, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020 May 5. doi: 10.1002/jmv.25964
95. Sciascia S, Apra F, Baffa A, et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in severe patients with COVID-19. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;8 May 1.
96. Colaneri M, Bogliolo L, Valsecchi P, et al. The Covid Irccs San Matteo Pavia Task Force. Tocilizumab for Treatment of Severe COVID-19 Patients: Preliminary Results from SMAtteo Covid19 Registry (SMACORE). *Microorganisms*. 2020 May 9;8(5). pii: E695. doi: 10.3390/microorganisms8050695
97. Odievre MH, de Marcellus C, Ducou Le Pointe H, et al. Dramatic improvement after Tocilizumab of a severe COVID-19 in a child with sickle cell disease and acute chest syndrome. *Am J Hematol*. 2020 May 1. doi: 10.1002/ajh.25855
98. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, et al. A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia. *Kidney Int*. 2020 Apr 9. pii: S0085-2538(20)30365-3. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.002
99. Radbel J, Narayanan N, Bhatt PJ. Use of tocilizumab for COVID-19 infection-induced cytokine release syndrome: A cautionary case report. *Chest*. 2020 Apr 25. pii: S0012-3692(20)30764-9. doi: 10.1016/j.chest.2020.04.024
100. Ferrey AJ, Choi G, Hanna RM, et al. A case of novel coronavirus disease 19 in a chronic hemodialysis patient presenting with gastroenteritis and developing severe pulmonary disease. *Am J Nephrol*. 2020;1-6. doi: 10.1159/000507417
101. Michot JM, Albiges L, Chaput N, et al. Tocilizumab, an anti-IL6 receptor antibody, to treat COVID-19-related respiratory failure: a case report. *Ann Oncol*. 2020. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.300
102. Zhang X, Song K, Tong F, et al. First case of COVID-19 in a patient with multiple myeloma successfully treated with tocilizumab. *Blood Adv*. 2020;4(7):1307-10. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001907
103. Fontana F, Alfano G, Mori G, et al. COVID-19 pneumonia in a kidney transplant recipient successfully treated with Tocilizumab and Hydroxychloroquine. *Am J Transplant*. 2020 Apr 23. doi: 10.1111/ajt.15935
104. Blanco JL, Ambrosioni J, Garcia F, et al. COVID-19 in patients with HIV: clinical case series. *Lancet HIV*. 2020 Apr. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30111-9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32304642>
105. Cellina M, Orsi M, Bombaci F, et al. Favorable changes of CT findings in a patient with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab. *Diagn Interv Imaging*. 2020. doi: 10.1016/j.diii.2020.03.010. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32278585>
106. De Luna G, Habibi A, Deux JF, et al. Rapid and severe COVID-19 pneumonia with severe acute chest syndrome in a sickle cell patient successfully treated with Tocilizumab. *Am J Hematol*. 2020 Apr. doi: 10.1002/ajh.25833. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32282956>
107. Di Giambenedetto S, Ciccullo A, Borghetti A, et al. Off-label use of Tocilizumab in patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. 2020 Apr. doi: 10.1002/jmv.25897. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32297987>
108. Hartman ME, Hernandez RA, Patel K, et al. COVID-19 respiratory failure: targeting inflammation on VV-ECMO support. *ASAIO J*. 2020 Apr. doi: 10.1097/MAT.0000000000001177. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32304395>
109. Treon SP, Castillo J, Skarbnik AP, et al. The BTK-inhibitor ibrutinib may protect against pulmonary injury in COVID-19 infected patients. *Blood*. 2020 Apr. doi: 10.1182/blood.2020006288. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32302379>
110. Wong SY, Leong KH, Ng KS, et al. An elderly couple with COVID-19 pneumonia treated in Singapore: contrasting clinical course and management. *Singapore Med J*. 2020 Apr. doi: 10.11622/smedj.2020064. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32312026>
111. Holzhauser L, Lourenco L, Sarswat N, et al. Early experience of COVID-19 in two heart transplant recipients: case reports and review of treatment options. *Am J Transplant*. 2020 May 7. doi: 10.1111/ajt.15982
112. Alzghari SK, Acuna VS. Supportive treatment with Tocilizumab for COVID-19: A systematic review. *J Clin Virol*. 2020 Apr 21;127:104380. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104380
113. Khan F, Fabbri L, Stewart I, et al. A systematic review of Anakinra, Tocilizumab, Sarilumab and Siltuximab for coronavirus-related infections. *medRxiv*. 2020.04.23.20076612. doi: 10.1101/2020.04.23.20076612
114. Assistance Publique Hopitaux de Paris. Tocilizumab improves significantly clinical outcomes of patients with moderate or severe COVID-19 pneumonia. April 2020. Available at: <https://www.aphp.fr/content/tocilizumab-improves-significantly-clinical-outcomes-patients-moderate-or-severe-covid-19> (accessed 27.04.2020).
115. World Health Organization. WHO R&D Blueprint. COVID-19. Informal consultation on the potential role of IL-6/IL-1 antagonists in the clinical management of COVID 19 infection. March 2020. Available at: https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Expert_group_IL6_IL1_call_25_mar2020.pdf (accessed 04.04.2020).
116. Regeneron and Sanofi Begin Global Kevzara (Sarilumab) Clinical Trial Program in Patients with Severe COVID-19. Regeneron/Sanofi. 2020 Mar 16. Available at: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-and-sanofi-begin-global-kevzarar-sarilumab-clinical>
117. Gritti G, Raimondi F, Ripamonti D, et al. Use of siltuximab in patients with COVID-19 pneumonia requiring ventilatory support. *medRxiv*. 2020.04.01.20048561. doi: 10.1101/2020.04.01.20048561
118. Marfella R, Paolisso P, Sardù C, et al. Negative impact of hyperglycemia on Tocilizumab therapy in COVID-19 patients. *medRxiv*. 2020.04.29.20076570. doi: 10.1101/2020.04.29.20076570
119. ICNARC report on COVID-19 in clinical care – 10 Apr 2020. Available at: <https://www.icnarc.org/our-audit/audit/com>
120. Russell B, Moss C, George G, et al. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19: a systematic review of current evidence. *Eccancer*. 2020 Mar 27;14:1022. doi: 10.3332/ecancer.2020.1022
121. Nicastri E, Petrosillo N, Bartoli TA, et al. National Institute for the Infectious Diseases «L. Spallanzani», IRCCS. Recommendations for COVID-19 clinical management. *Infect Dis Rep*. 2020 Mar 16;12(1):8543. doi: 10.4081/idr.2020.8543
122. Bergin C. Interim Recommendations for the use of Tocilizumab in the Management of Patients who have Severe COVID-19 with Suspected Hyperinflammation. Available at: <https://www.hse.ie/eng/about/who/acute-hospitals-division/drugs-management-programme/interim-recommendations-for-the-use-of-tocilizumab-in-the-management-of-patients-with-severe-covid-19.pdf>

123. Zhang S, Li L, Shen A, et al. Rational use of Tocilizumab in the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Clin Drug Investig.* 2020 Apr 26. doi: 10.1007/s40261-020-00917-3
124. Michigan Medicine. University of Michigan. Inpatient guidance for treatment of COVID-19 in adults and children. Available at: Michigan.gov
125. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). People's Republic of China: National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine; 2020.
126. Tocilizumab (Actemra): Adult patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015 Aug. CDEC Final Recommendation. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK349506/>
127. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ, Мазуров ВИ и др.; по поручению президиума Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Проект рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания. Доступно по ссылке: <https://rheumatolog.ru> [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, et al; on behalf of the Presidium of the All-Russian Public Organization «Association of Rheumatologists of Russia». *Proekt rekomendatsiy Obshcherossiyskoy obshchestvennoy organizatsii «Assotsiatsiya revmatologov Rossii»*. *Koronavirusnaya bolezni' 2019 (COVID-19) i immunovospalitel'nye (autoimmunnye) revmaticheskie zabolovaniya* [Draft recommendations of the All-Russian public organization «Association of Rheumatologists of Russia». Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immuno-inflammatory (autoimmune) rheumatic diseases]. Available at: <https://rheumatolog.ru> (In Russ.)].
128. Scott LJ. Tocilizumab: A review in rheumatoid arthritis. *Drugs.* 2017;77:1865-79. doi: 10.1007/s40265-017-0829-7
129. Rello J, Storti E, Belliato M, Serrano R. Clinical phenotypes of SARS-CoV-2: Implications for clinicians and researchers. *Eur Respir J.* 2020 Apr 27. pii: 2001028. doi: 10.1183/13993003.01028-2020
130. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev.* 2020 May 3:102567. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102567
131. Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020 Apr 23. pii: S0163-4453(20)30234-6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021
132. Chen X, Hu W, Ling J, et al. Hypertension and diabetes delay the viral clearance in COVID-19 patients. *medRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.03.22.20040774
133. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018
134. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(12):843-62. doi: 10.1038/nrd.2017.201
135. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(1):8-16. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16 [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(1):8-16. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16 (In Russ.)].
136. Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):e30-e31. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4
137. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis.* 2020 Feb 27. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30132-8
138. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, et al. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect.* 2020 Apr 22. pii: S0163-4453(20)30228-0. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.017
139. Jagasia M, Perales MA, Schroeder MA, et al. Ruxolitinib for the treatment of steroid-refractory acute GVHD (REACH1): a multicenter, open-label, phase 2 trial. *Blood.* 2020 Mar 5. pii: blood.2020004823. doi: 10.1182/blood.2020004823
140. Ahmed A, Merrill SA, Alsawah F, et al. Ruxolitinib in adult patients with secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: an open-label, single-centre, pilot trial. *Lancet Haematol.* 2019;6(12):e630-e637. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30156-5
141. Velazquez-Salinas L, Verdugo-Rodriguez A, Rodriguez LL, Borca MV. The role of interleukin 6 during viral infections. *Front Microbiol.* 2019 May 10;10:1057. doi: 10.3389/fmicb.2019.01057
142. Cifaldi L, Prencipe G, Caiello I, et al. Inhibition of natural killer cell cytotoxicity by interleukin-6: implications for the pathogenesis of macrophage activation syndrome. *Arthritis Rheum.* 2015 Nov;67(11):3037-46. doi: 10.1002/art.39295
143. Ingraham NE, Lotfi-Emran S, Thielen BK, et al. Immunomodulation in COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020 May 4. pii: S2213-2600(20)30226-5. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30226-5
144. Schett G, Elewaut D, McInnes IB, et al. How cytokine networks fuel inflammation: Toward a cytokine-based disease taxonomy. *Nat Med.* 2013 Jul;19(7):822-4. doi: 10.1038/nm.3260
145. Schett G, Sticherling M, Neurath MF. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nat Rev Immunol.* 2020 May;20(5):271-2. doi: 10.1038/s41577-020-0312-7
146. Насонов ЕЛ. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(Прил. 1):19-27. doi: 10.14412/1995-4484-2018-19-27 [Nasonov EL. The role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(Suppl. 4):19-27. doi: 10.14412/1995-4484-2018-19-27 (In Russ.)].
147. Dinarello CA. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2019 Oct;15(10):612-32. doi: 10.1038/s41584-019-0277-8
148. Feldmann M, Maini RN, Woody JN, et al. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *Lancet.* 2020 May 2;395(10234):1407-9. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30858-8
149. Nemeth T, Sperandio M, Mocsai A. Neutrophils as emerging therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov.* 2020 Apr;19(4):253-75. doi: 10.1038/s41573-019-0054-z
150. Pacha O, Sallman MA, Evans SE. COVID-19: a case for inhibiting IL-17? *Nat Rev Immunol.* 2020 May 1. doi: 10.1038/s41577-020-0328-z
151. McClain KL, Allen CE. Fire behind the fury: IL-18 and MAS. *Blood.* 2018 Mar 29;131(13):1393-4. doi: 10.1182/blood-2018-02-828186
152. Weiss ES, Girard-Guyonvarch C, Holzinger D, et al. Interleukin-18 diagnostically distinguishes and pathogenically promotes human and murine macrophage activation syndrome. *Blood.* 2018;131(13):1442-55. doi: 10.1182/blood-2017-12-820852
153. Risitano AM, Mastellos DC, Huber-Lang M, et al. Complement as a target in COVID-19? *Nat Rev Immunol.* 2020 Apr 23. doi: 10.1038/s41577-020-0320-7
154. Marsh RA. Epstein-Barr virus and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol.* 2017;8:1902. doi: 10.3389/fimmu.2017.01902
155. 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

156. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):409-19. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419 [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: new strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409-19. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419 (In Russ.)].
157. Mantovani A, Dinarello CA, Molgora M, Garlanda C. Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity. *Immunity*. 2019 Apr 16;50(4):778-95. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.012
158. Bettiol A, Lopalco G, Emmi G, et al. Unveiling the efficacy, safety, and tolerability of anti-interleukin-1 treatment in monogenic and multifactorial autoinflammatory diseases. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 17;20(8):1898. doi: 10.3390/ijms20081898
159. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior phase iii trial. *Crit Care Med*. 2016;44:275-81. doi: 10.1097/CCM.0000000000001402
160. Elouseily EM, Weiser P, Crayne CB, et al. Benefit of anakinra in treating pediatric secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheum*. 2020 Feb;72(2):326-34. doi: 10.1002/art.41103
161. Monteagudo LA, Boothby A, Gertner E. Continuous intravenous Anakinra infusion to calm the cytokine storm in macrophage activation syndrome. *ACR Open Rheumatol*. 2020 Apr 8. doi: 10.1002/acr2.11135
162. Mehta P, Cron RQ, Hartwell J, et al. Silencing the cytokine storm: the use of intravenous anakinra in haemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome. *Lancet Rheumatol*. 2020 May 4. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30096-5
163. Aouba A, Baldolli A, Geffray L, et al. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. *Ann Rheum Dis*. 2020 May 6. pii: annrheumdis-2020-217706. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217706
164. Hamilton JA. GM-CSF-Dependent Inflammatory Pathways. *Front Immunol*. 2019 Sep 4;10:2055. doi: 10.3389/fimmu.2019.02055. eCollection 2019.
165. Crotti C, Agape E, Beccioli A, et al. Targeting granulocyte-macrophage colony-stimulating factor signaling in rheumatoid arthritis: future prospects. *Drugs*. 2019 Nov;79(16):1741-55. doi: 10.1007/s40265-019-01192-z
166. Temple Treats First Patient in the U.S. in Clinical Trial of Gimsilumab for Patients with COVID-19 and Acute Respiratory Distress Syndrome. *News Release*. Temple Health; April 15, 2020. Accessed April 16, 2020. Available at: <https://www.templehealth.org/about/news/temple-university-hospital-treat>
167. Louder DT, Bin Q, de Min C, Jordan MB. Treatment of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with emapalumab despite severe concurrent infections. *Blood Adv*. 2019 Jan 8;3(1):47-50. doi: 10.1182/bloodadvances.2018025858
168. Vallurupalli M, Berliner N. Emapalumab for the treatment of relapsed/refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2019 Nov 21;134(21):1783-6. doi: 10.1182/blood.2019002289
169. Canna SW, Girard C, Malle L, Gabay C. Life-threatening NLRP4-associated hyperinflammation successfully treated with IL-18 inhibition. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:1698-701. doi: 10.1016/j.jaci.2016.10.022
170. Gabay C, Fautrel B, Rech J, et al. Open-label, multicentre, dose-escalating phase II clinical trial on the safety and efficacy of tadekinig alfa (IL-18BP) in adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:840-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212608
171. Ricklin D, Mastellos DC, Lambris JD. Therapeutic targeting of the complement system. *Nat Rev Drug Discov*. 2019 Dec 9. doi: 10.1038/s41573-019-0055-y
172. Gao T, Hu M, Zhang X, et al. Highly pathogenic coronavirus N protein aggravates lung injury by MASP-2-mediated complement over-activation. *medRxiv*. 2020.03.29.20041962. doi: 10.1101/2020.03.29.20041962
173. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res*. 2020 Apr 15. pii: S1931-5244(20)30070-0. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007
174. Campbell CM, Kahwash R. Will complement inhibition be the new target in treating COVID-19 related systemic thrombosis? *Circulation*. 2020 Apr 9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047419
175. McGonagle D, O'Donnel JS, Sharif K, et al. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol*. 2020 May 7. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1
176. Henry BM, Vixse J, Benoit S, et al. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin Chim Acta*. 2020 Apr 26;507:167-73. doi: 10.1016/j.cca.2020.04.027
177. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Алекберова ЗС. Тромботическая микроангиопатия в ревматологии: связь тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Терапевтический архив*. 2020;92(5). doi: 10.26442/00403660.2020.05.000697 [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Alekberova ZS. Thrombotic microangiopathy in rheumatology: the relationship of thrombosis and autoimmunity. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;92(5). doi: 10.26442/00403660.2020.05.000697 (In Russ.)].
178. Colafrancesco S, Alessandri C, Conti F, Priori R. COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? *Autoimmun Rev*. 2020 May 5:102573. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102573
179. Diurno F, Numis FG, Porta G, et al. Eculizumab treatment in patients with COVID-19: preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Apr;24(7):4040-7. doi: 10.26355/eurrev_202004_20875
180. Mastaglio S, Ruggeri A, Risitano AM, et al. The first case of COVID-19 treated with the complement C3 inhibitor AMY-101. *Clin Immunol*. 2020 Apr 29:108450. doi: 10.1016/j.clim.2020.108450
181. Bekker P, Dairaghi D, Seitz L, et al. Characterization of pharmacologic and pharmacokinetic properties of CCX168, a potent and selective orally administered complement 5a receptor inhibitor, based on preclinical evaluation and randomized Phase I clinical study. *PLoS One*. 2016;11:e0164646. doi: 10.1371/journal.pone.0164646
182. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, et al; CLEAR Study Group. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(9):2756-67. doi: 10.1681/ASN.2016111179
183. Prete M, Favoino E, Catacchio G, et al. SARS-CoV-2 infection complicated by inflammatory syndrome. Could high-dose human immunoglobulin for intravenous use (IVIg) be beneficial? *Autoimmun Rev*. 2020 Apr 30:102559. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102559
184. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: a review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:S1-46.
185. Xie Y, Cao S, Dong H, et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. *J Infect*. 2020 Apr 10. pii: S0163-4453(20)30172-9. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.044
186. Cao W, Liu X, Bai T, et al. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Mar 21;7(3):ofaa102. doi: 10.1093/ofid/ofaa102
187. Diez J-M, Romero C, Gajardo R. Currently available intravenous immunoglobulin (Gamunex®-C and Flebogamma® DIF) contains antibodies reacting against SARS-CoV-2 antigens. *bioRxiv*. 2020 Apr 07:029017. doi: 10.1101/2020.04.07.029017
188. Rojas M, Rodriguez Y, Monsalve DM, et al. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. *Autoimmun Rev*. 2020 May 4:102554. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102554

Анализ результатов терапии тофацитинибом в реальной клинической практике (по данным Общероссийского регистра больных артритом ОРЕЛ)

Авдеева А.С.¹, Мисиюк А.С.¹, Сатыбалдыев А.М.¹, Лукина Г.В.^{1,2}, Сорочкая В.Н.³, Жилыев Е.В.⁴, Бабаева А.Р.⁵, Баранов А.А.⁶, Мазуров В.И.⁷, Шендригин И.Н.⁸, Сальникова Т.С.⁹, Князева Л.А.¹⁰, Кречикова Д.Г.¹¹, Самигуллина Р.Р.⁷, Гайдукова И.З.⁷, Абдулганиева Д.И.¹², Кушнир И.Н.¹³, Аношенкова О.Н.¹⁴, Лапкина Н.А.⁶, Кошкарлова Е.А.¹⁵, Лила А.М.^{1,16}, Насонов Е.Л.^{1,17}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²БУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логанова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Тула, Россия; ⁴Европейский медицинский центр, Москва, Россия; ⁵ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия; ⁶ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия; ⁷ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия; ⁸БУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь, Россия; ⁹ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница», Тула, Россия; ¹⁰ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», Курск, Россия; ¹¹ЧУЗ «Клиническая больница "РЖД-Медицина" г. Смоленск», Смоленск, Россия; ¹²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Россия; ¹³ФГБУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово, Россия; ¹⁴МЦ «Максимум здоровья», Томск, Россия; ¹⁵ЗАО «Астон Консалтинг», Москва, Россия; ¹⁶ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; ¹⁷ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; ¹⁸115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ¹⁹111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86; ²⁰300012, Тула, пр. Ленина, 92; ²¹129090, Москва, ул. Щепкина, 35; ²²400131, Волгоград, площадь Павших Борцов, 1; ²³150000, Ярославль, ул. Революционная, 5; ²⁴191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

Цель исследования — проанализировать результаты терапии тофацитинибом (ТОФА) в реальной клинической практике по данным Общероссийского регистра больных артритом (ОРЕЛ).

Материал и методы. В регистр ОРЕЛ включено 347 пациентов с ревматоидным артритом (РА), которым была инициирована терапия ТОФА, 286 (82%) женщин и 61 (18%) мужчина. Соотношение мужчин и женщин — 1:4,7. Медиана возраста пациентов на момент дебюта заболевания составила 42 года, длительности заболевания — 8 лет. Большинство пациентов, включенных в регистр, имели развернутую (n=171; 52%) или позднюю (n=148; 45%) стадию заболевания.

Результаты и обсуждение. До начала терапии ТОФА у 91 пациента (64,5%) наблюдалась высокая активность заболевания по DAS28, у 40 (28,4%) — умеренная; медиана значения DAS28 — 5,5 [4,6; 6,2]; SDAI — 30,5 [21,4; 42,9] и CDAI — 28,2 [20,0; 37,1]. Применение ТОФА сопровождалось достоверным снижением активности заболевания. Через 12 нед высокая активность РА сохранялась у 32 (22,7%) пациентов; число пациентов с умеренной активностью возросло до 77 (54,6%), с низкой — до 15 (10,6%), ремиссия отмечалась у 17 (12,1%) больных. В качестве первой линии терапии ТОФА получали 216 (62,6%) больных, в качестве второй линии — 76 (22%). Наиболее часто ТОФА назначался при недостаточной эффективности или плохой переносимости ингибиторов фактора некроза опухоли α (19,6%), ритуксимаба (7,8%), тоцилизумаба (4,3%) и абатацепта (5,2%).

Заключение. Результаты применения ТОФА в реальной клинической практике позволяют говорить о его высокой эффективности у пациентов с РА. ТОФА может быть использован в дозе 5 или 10 мг 2 раза в сутки как в виде монотерапии, так и в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами. Препарат показал сходную эффективность у больных, получавших и не получавших ранее генно-инженерные биологические препараты.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; регистр ОРЕЛ; тофацитиниб; активность заболевания; реальная клиническая практика.

Для ссылки: Авдеева АС, Мисиюк АС, Сатыбалдыев АМ и др. Анализ результатов терапии тофацитинибом в реальной клинической практике (по данным Общероссийского регистра больных артритом ОРЕЛ). Научно-практическая ревматология. 2020;58(3):262-267.

ANALYSIS OF THE RESULTS OF TOFACITINIB THERAPY IN REAL CLINICAL PRACTICE ACCORDING TO THE ALL-RUSSIAN ARTHRITIS REGISTRY (OREL)

Avdeeva A.S.¹, Misiyuk A.S.¹, Satybaldyev A.M.¹, Lukina G.V.^{1,2}, Sorotskaya V.N.³, Zhilyaev E.V.⁴, Babaeva A.R.⁵, Baranov A.A.⁶, Mazurov V.I.⁷, Shendrigin I.N.⁸, Salnikova T.S.⁹, Knyazeva L.A.¹⁰, Krechikova D.G.¹¹, Samigullina R.R.⁷, Gaidukova I.Z.⁷, Abdulganieva D.I.¹², Kushnir I.N.¹³, Anoshenkova O.N.¹⁴, Lapkina N.A.⁶, Koshkarova E.A.¹⁵, Lila A.M.^{1,16}, Nasonov E.L.^{1,17}

Objective: to analyze the results of tofacitinib (TOFA) therapy in real clinical practice according to the All-Russian Arthritis Registry (OREL).

Subjects and methods. The OREL Registry included 347 patients (286 (82%) women and 61 (18%) men) with rheumatoid arthritis (RA) who initiated TOFA therapy. The male:female ratio was 1:4.7. The patients' median age at onset of the disease was 42 years; its duration was 8 years. Most of the patients included in the registry had extended- (n=171 (52%)) or late- (n=148 (45%)) stage of RA.

Results and discussion. Prior to initiation of TOFA therapy, RA activity according to DAS28 was high and moderate in 91 (64.5%) and 40 (28.4%) patients, respectively; the median DAS28 value was 5.5 [4.6; 6.2]; SDAI — 30.5 [21.4; 42.9], and CDAI — 28.2 [20.0; 37.1]. The use of TOFA was accompanied by significant decrease of disease activity. After 12 weeks, high RA activity was persistent in 32 (22.7%) patients; the number of patients with moderate activity increased to 77 (54.6%), that of those with low activity rose to 15 (10.6%); remission was observed in 17 (12.1%) patients. 216 (62.6%) and 76 (22%) patients received TOFA as first- and second-line therapy, respectively. TOFA was most frequently prescribed when tumor necrosis factor- α inhibitors (19.6%), rituximab (7.8%), tocilizumab (4.3%), and abatacept (5.2%) were insufficiently effective or poorly tolerated.

Conclusion. The results of using TOFA in real clinical practice may suggest that the drug has high efficacy in patients with RA. TOFA can be used at a dose of 5 or 10 mg twice daily as both alone and in combination with disease-modifying anti-rheumatic drugs. TOFA showed similar efficacy in patients who had earlier taken biological agents and in those who had not.

Keywords: rheumatoid arthritis; OREL registry; tofacitinib; disease activity; real clinical practice.

For reference: Avdeeva AS, Misiyuk AS, Satybaldyev AM, et al. Analysis of the results of tofacitinib therapy in real clinical practice according to the All-Russian Arthritis Registry (OREL). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(3):262-267 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-262-267

³55030, Ставрополь, ул. Семашко, 1; ³00053, Тула, ул. Яблочкова, 1а; ³05041, Курск, ул. К. Маркса, 3; ³214025, Смоленск, 1-й Краснофлотский переулок, 15; ³420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ³650066, Кемерово, Октябрьский проспект, 22; ³634021, Томск, проспект Фрунзе, 172/3; ³123022, Москва, ул. Замоернова, 11; ³125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ³119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; ³Tula State University, Tula, Russia; ⁴European Medical Center, Moscow, Russia; ⁵Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia, Volgograd, Russia; ⁶Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia; ⁷I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia; ⁸Stavropol Territorial Clinical Hospital, Stavropol, Russia; ⁹Tula Regional Clinical Hospital, Tula, Russia; ¹⁰Kursk State Medical University, Kursk, Russia; ¹¹Smolensk RZhD-Medicine Clinical Hospital, Smolensk, Russia; ¹²Kazan State Medical University, Kazan, Russia; ¹³S.V. Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia; ¹⁴«Maximum Health» Medical Center, Tomsk, Russia; ¹⁵ZAO «Aston Consulting», Moscow, Russia; ¹⁶Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ¹⁷I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ¹⁸34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ¹⁹86, Enthusiasts Shosse, Moscow 111123; ²⁰92, Lenin Pr., Tula 300012; ²¹35, Shchepkin St., Moscow 129090; ²²1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd 400131; ²³5, Revoliutsionnaya St., Yaroslavl 150000; ²⁴41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; ²⁵1, Semashko St., Stavropol 355030; ²⁶1a, Yablochkov St., Tula 300053; ²⁷3, K. Marx St., Kursk 305041; ²⁸15, First Krasnoflotsky Lane, Smolensk 214025; ²⁹49, Butlerov St., Kazan 420012; ³⁰22, Otkryabry Prospekt, Kemerovo 650066; ³¹172/3, Frunze Prospekt, Tomsk 634021; ³²11, Zamorenov St., Moscow 123022; ³³2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993; ³⁴8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Анастасия Сергеевна Авдеева; 9056249400@mail.ru

Contact: Anastasia Avdeeva; 9056249400@mail.ru

Поступила 20.03.2020

Прогресс, достигнутый в последнее время в лечении ревматоидного артрита (РА), связан, с одной стороны, с расширением возможностей ранней диагностики заболевания, что позволяет начинать тщательно контролируемую терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) максимально рано, а с другой — с разработкой и внедрением в практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), селективно блокирующих ведущие звенья иммуннопатогенеза РА [1, 2]. В настоящее время у пациентов с РА убедительно продемонстрирована сходная эффективность различных классов ГИБП в комбинации с метотрексатом (МТ) вне зависимости от их механизмов действия, что послужило предпосылкой к изучению новых подходов к лечению заболевания [3]. Одним из таких направлений стала разработка низкомолекулярных химически синтезированных препаратов, ингибирующих внутриклеточные «сигнальные» молекулы — Янус-киназы (JAK). Сигнальный путь JAK-STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription) регулирует активность более чем 50 цитокинов, интерферонов (ИФН), факторов роста, являющихся важнейшими «регуляторами» иммунитета и гемопоэза [4–8].

Первым ингибитором JAK (блокирующим преимущественно JAK1 и JAK3, в меньшей степени — JAK2), включенным в международные [9, 10] и российские [11] клинические рекомендации по лечению РА, стал тофацитиниб (ТОФА). В многочисленных клинических исследованиях, в том числе шести рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (РПКИ) фазы III (более 6 тыс. пациентов), было показано, что ТОФА, эффективный при раннем и развернутом РА (в комбинации с МТ), в виде монотерапии не уступает по эффективности адалимумабу (АДА), в некоторых случаях позволяет преодолеть резистентность к одному или нескольким ГИБП [11, 12], замедляет прогрессирование деструкции суставов [12]. Эффективность и безопасность ТОФА в целом сходны с таковыми ГИБП [13, 14] и подтверждены в открытой фазе РПКИ (длительность около 8 лет, более 4 тыс. пациентов) [15–22].

В последнее время стало очевидно, что, несмотря на огромное количество данных, полученных в результате проведения РПКИ, которые по-прежнему являются «золотым стандартом» для оценки эффективности и безопасности терапии, остается ряд принципиально важных вопросов, связанных с оптимальным ведением пациентов, страдающих РА. В связи с этим крайне актуальной представляется оценка результатов терапии в реальной клинической практике по данным национальных регистров.

Целью настоящей работы является анализ результатов терапии ТОФА в реальной клинической практике (по данным Общероссийского регистра больных ревматоидным артритом — ОРЕЛ) [23].

Материал и методы

В регистр ОРЕЛ включено 347 пациентов с РА, которым была инициирована терапия ТОФА. Среди них было 286 (82%) женщин и 61 мужчина (18%); соотношение мужчин и женщин — 1:4,7. Медиана возраста пациентов на момент дебюта заболевания составила 42 года, длительности заболевания — 8 лет. Большинство пациентов, включенных в регистр, имели развернутую (n=171; 52%) или позднюю стадию заболевания (n=148; 45%). Данные для анализа были доступны на 241 больного, 21 из них получал ТОФА в виде монотерапии, 220 — в комбинации с БПВП; 190 (86,4%) пациентов получали ТОФА в дозе 10 мг/сут, 3 (1,4%) — 5 мг/сут, 2 (0,9%) — 15 мг/сут и 25 (11,4%) — 20 мг/сут. Результаты динамического наблюдения длительностью более 1 года были доступны на 138 больных (табл. 1).

Как видно из табл. 1, большинство больных составили женщины (85,5%); медиана возраста на момент начала терапии — 55,0 [43,0; 63,0] года; 26 пациентам (18,8%) ТОФА назначался в качестве монотерапии, остальные пациенты получали его в комбинации с БПВП, основным из которых был МТ (его получали 59,4% больных). Наиболее часто ТОФА использовался в дозе 10 мг/сут (у 86% пациентов). Больные имели высокую активность заболевания: медиана DAS28 — 5,5 [4,6; 6,2], уровня С-реактивного белка (СРБ) — 15,6 [6,5; 38,0] мг/л.

СОЭ определялась стандартным международным методом по Вестергрену (норма ≤30 мм/ч), сывороточная концентрация СРБ и IgM РФ — иммунонефелометрическим методом. Нормальный уровень СРБ в сыворотке крови составлял ≤5,0 мг/л. По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM РФ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл.

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

Результаты

До начала терапии ТОФА у 91 пациента (64,5%) наблюдалась высокая активность заболевания по DAS28, у 40 (28,4%) — умеренная, у 8 (5,7%) — низкая и у 2 (1,4%) — ремиссия; медиана значения DAS28 — 5,5 [4,6; 6,2]; SDAI — 30,5 [21,4; 42,9] и CDAI — 28,2 [20,0; 37,1].

Применение ТОФА сопровождалось достоверным снижением активности заболевания. Через 12 нед высокая активность РА сохранялась у 32 (22,7%) пациентов; число пациентов с умеренной активностью возросло до 77 (54,6%), с низкой — до 15 (10,6%), ремиссия наблюдалась у 17 (12,1%) больных. Через 9 мес терапии число пациентов с высокой активностью заболевания снизилось до 14 (9,9%), умеренная активность наблюдалась у 77 (54,6%) пациентов, низкая — у 20 (14,2%), ремиссия — у 30 (21,3%; рис. 1). Отмечалось снижение уровней острофазовых показателей (СРБ и СОЭ) через 12; 24 и 48 нед от начала терапии ($p < 0,05$; табл. 2).

В зависимости от предшествующей терапии все пациенты были разделены на две группы: получавшие ($n=51$) и не получавшие ранее ГИБП ($n=87$). Динамика индексов активности заболевания и уровня острофазовых показателей в анализируемых группах представлена в табл. 2. Как видно из табл. 2, пациенты, не получавшие ГИБП, имели исходно высокие значения DAS28 и СОЭ. Применение ТОФА сопровождалось достоверным снижением индексов активности заболевания и уровней острофазовых показателей в обеих группах, и к 52-й неделе терапии значимых различий между группами по активности заболевания не выявлялось.

К 52-й неделе терапии среди пациентов, получавших ранее ГИБП, ремиссия или низкая активность заболевания по DAS28 была достигнута у 51%, высокая активность сохранялась у 12%; среди больных, не получавших ГИБП, — соответственно у 43 и 8% ($p=0,57$).

Наиболее часто пациенты получали ТОФА в дозах 5 и 10 мг 2 раза в сутки. Применение препарата в обеих дозах приводило к достоверному снижению активности заболевания через 12 и 24 нед от начала терапии ($p < 0,05$). Достоверных различий по динамике активности заболевания между группами выявлено не было ($p=0,54$; рис. 2).

ТОФА в качестве первой линии терапии получали 216 (62,6%) наших больных; 76 (22%) — в качестве второй, 28 (8,1%) — в качестве третьей и 23 (6,7%) пациентов — в качестве четвертой и пятой линий терапии. Наиболее часто ТОФА назначался при недостаточной эффективности или плохой переносимости ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α): 19 (5,5%) больных получали ранее ИНФ; 22 (6,3%) — АДА, 18 (5,2%) — ЭТЦ, 3 (0,9%) — ЦТЗ, 6 (1,7%) — ГЛМ, 27 (7,8%) — РТМ, 15 (4,3%) — ТЦЗ и 18 (5,2%) — АБЦ.

После прекращения терапии ТОФА 6 (22,2%) пациентам был назначен РТМ, 5 (18,5%) — АБЦ, 5 (18,5%) — ЭТЦ, 4 (14,8%) была инициирована терапия ТЦЗ, 3 (11,1%) — ЦЗП, 2 (7,4%) — АДА и 2 (7,4%) — ГЛМ; 76 больным после отмены ТОФА не был назначен ГИБП и продолжена терапия БПВП.

У 53 (35,8%) больных ТОФА отменялся из-за отсутствия препарата, у 34 (23,0%) — из-за возникновения нежелательных реакций (НР), у 20 (13,5%) — из-за отсутствия эффекта, у 3 (2,1%) — в связи со стойкой ремиссией, у 2 (1,4%) — в связи с наступлением или планированием бе-

ременности и у 42 (28,4%) — по другим причинам. Наиболее частыми НР были: острые респираторно-вирусные заболевания ($n=6$), бронхит ($n=4$), тошнота ($n=2$), язвы в ротовой полости ($n=2$), герпес ($n=2$), острое нарушение мозгового кровообращения ($n=2$), тромбоцитопения, лейкопения ($n=1$), гипербилирубинемия ($n=1$), повышение

Таблица 1 Характеристика больных, включенных в исследование

Параметры	Группа в целом (n=138)
Пол (доля женщин, %)	85,5
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	55,0 [43,0; 63,0]
Длительность заболевания, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	128,0 [84,0; 213,0]
Монотерапия ТОФА, n (%)	26 (18,84)
Сопутствующая терапия БПВП, n (%):	
МТ	82 (59,4)
сульфасалазин	1 (0,7)
лефлуномид	21 (15,2)
гидроксихлорохин	13 (9,4)
глюкокортикоиды	43 (31,2)
Предшествующая терапия ГИБП, n (%):	
ИНФ	8 (15,7)
АДА	7 (13,7)
ЭТЦ	6 (11,8)
ЦЗП	3 (5,9)
ГЛМ	2 (3,9)
РТМ	11 (21,6)
ТЦЗ	7 (13,7)
АБЦ	7 (13,7)
Среднее число предшествующих ГИБП	0,6
Среднее число предшествующих БПВП	1
АЦЦП-позитивные (n=37), n (%)	34 (91,9)
IgM РФ-позитивные (n=47), n (%)	41 (87,3)
DAS28, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,5 [4,6; 6,2]
CDAI, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	28,2 [20,0; 37,1]
SDAI, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	30,5 [21,4; 42,9]
Общая оценка боли, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	70,0 [50,0; 80,0]
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	15,6 [6,5; 38,0]
СОЭ по Вестергрену, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	32,0 [20,0; 46,5]

Примечание. ИНФ — инфликсимаб; ЭТЦ — этанерцепт; ЦЗП — цертолизумаб пэгол; ГЛМ — голимумаб; РТМ — ритуксимаб; ТЦЗ — тоцилизумаб; АБЦ — абатацепт.

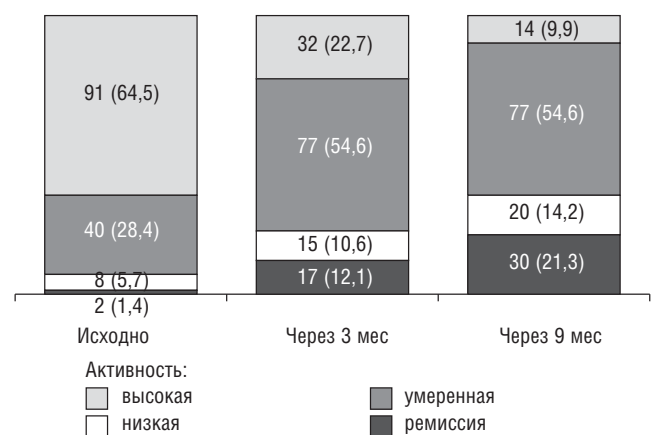


Рис. 1. Динамика активности заболевания по DAS28 на фоне терапии ТОФА, число больных, n (%)

Таблица 2 Динамика индексов активности заболевания и уровней острофазовых показателей на фоне терапии ТОФА, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Срок наблюдения	Группа в целом (n=138)	Получавшие ранее ГИБП (n=51)	Не получавшие ранее ГИБП (n=87)
DAS28	Исходно	5,5 [4,6; 6,2]	5,1 [4,5; 5,9]	5,7 [4,8; 6,5] [§]
	12 нед	4,2 [3,1; 4,8]*	3,9 [2,8; 4,8]*	4,4 [3,7; 4,1]*
	24 нед	3,4 [2,7; 4,4]*	3,5 [2,4; 4,3]*	3,4 [2,8; 4,5]*
	48 нед	3,3 [2,5; 4,4]*	3,2 [2,4; 4,2]*	3,4 [2,7; 4,4]*
SDAI	Исходно	30,5 [21,4; 42,9]	28,6 [18,1; 36,6]	33,1 [22,6; 45,9]
	12 нед	14,5 [7,1; 23,3]*	13,1 [5,1; 19,1]*	16,3 [9,3; 25,6]*
	24 нед	10,5 [5,1; 19,0]*	11,0 [5,5; 17,6]*	9,1 [4,7; 20,4]*
	48 нед	10,3 [4,9; 17,7]*	10,2 [3,4; 15,8]*	10,9 [6,2; 18,1]*
CDAI	Исходно	28,2 [20,0; 37,1]	25,7 [17,0; 33,7]	30,0 [21,5; 40,5]
	12 нед	14,9 [8,0; 22,5]*	13,0 [6,8; 18,7]*	16,6 [9,0; 24,0]*
	24 нед	10,0 [5,0; 18,0]*	11,0 [4,7; 16,0]*	9,3 [5,0; 18,0]*
	48 нед	10,1 [5,8; 17,0]*	10,4 [4,0; 16,0]*	10,0 [6,0; 17,0]*
СРБ, мг/л	Исходно	15,6 [6,5; 38,0]	15,6 [6,0; 38,1]	15,4 [6,9; 36,7]
	12 нед	5,5 [1,7; 12,1]*	6,4 [2,7; 10,4]*	5,2 [1,3; 12,8]*
	24 нед	4,5 [1,0; 10,0]*	5,0 [0,8; 9,8]*	4,2 [1,0; 10,0]*
	48 нед	4,0 [0,7; 9,0]*	2,9 [0,6; 9,6]*	4,0 [0,8; 8,9]*
СОЭ, мм/ч	Исходно	32,0 [23,0; 48,0]	29,0 [16,0; 37,0]	32,0 [23,0; 49,0] [§]
	12 нед	21,0 [17,0; 33,0]*	20,0 [12,0; 33,0]	21,0 [17,0; 33,0]*
	24 нед	21,0 [12,0; 31,0]*	13,0 [9,0; 28,0]	21,0 [12,0; 31,0]*
	48 нед	16,0 [10,0; 27,0]*	16,0 [7,0; 30,0]*	16,0 [10,0; 27,0]*

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем; [§] – $p < 0,05$ между группами получавших и не получавших ГИБП.

уровней аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы более пяти верхних границ нормы ($n=1$), пневмония ($n=1$), повышение артериального давления ($n=1$), язва двенадцатиперстной кишки ($n=1$), ларингит ($n=1$), аллергические реакции ($n=1$).

Обсуждение

Анализ данных реальной клинической практики показал, что применение ТОФА приводит к достоверному снижению активности заболевания и уровня острофазовых показателей, во многих случаях позволяет достигать целевого уровня активности РА. Так, через 9 мес по-

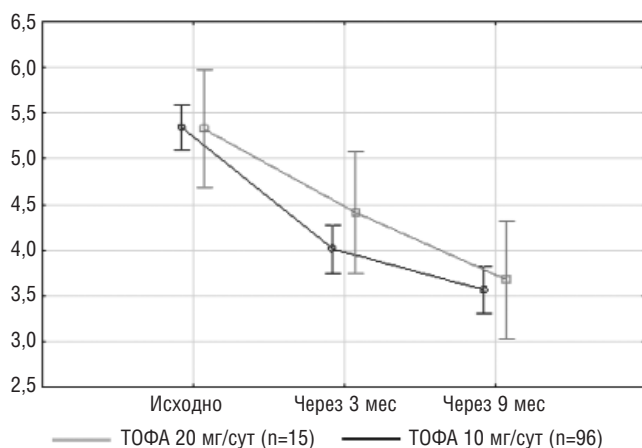


Рис. 2. Динамика индекса DAS28 в группах пациентов, получавших различные дозы ТОФА

сле начала терапии ремиссия или низкая активность заболевания отмечалась у 35,5% больных, высокая активность сохранялась у 10% пациентов. Высокая эффективность ТОФА подтверждена данными национальных регистров [24–29]. В Австралийский регистр (OPAL-QUMI – Optimising Patients outcome in Australian rheumatology-Quality Use of Medicine Initiative) [24] было включено 1950 пациентов, из которых 1300 получали ГИБП, а 650 – ТОФА. Через 3 мес терапии ремиссия (DAS28-СОЭ $< 2,6$) наблюдалась в группе ГИБП – у 49,1%, а в группе ТОФА – у 49,7% больных; через 18 мес – у 52,4 и 57,8% пациентов соответственно. Средняя длительность терапии без потери эффекта в сравниваемых группах была сходной – 33,8 и 34,2 мес.

В нашей когорте была продемонстрирована сходная эффективность ТОФА среди пациентов, получавших и не получавших ранее терапию ГИБП. Японскими авторами были получены несколько отличные от наших результаты [30]. В исследование было включено 113 пациентов с РА, получавших комбинированную терапию ТОФА + МТ. Клинический

эффект (снижение CDAI на 50%) отмечен у 57,5% пациентов и сохранялся в течение 6 мес. У пациентов, которые «не ответили» на лечение ТОФА (42,5%), чаще, чем у «ответивших», была развернутая стадия болезни (68,6 и 38,5%; $p=0,002$), терапия ГИБП в анамнезе (85,4 и 55,4% соответственно; $p=0,001$). Среднее число неэффективных ГИБП у «не ответивших» было в 2 раза больше (2,2), чем у «ответивших» (1,1; $p < 0,001$). Сопутствующая терапия МТ у «не ответивших» (60,4%) проводилась реже, чем у «ответивших» (81,5%; $p=0,019$). Через 6 мес на фоне лечения ТОФА пациенты, получавшие в прошлом ГИБП, имели более высокую активность болезни, чем не получавшие эти препараты (CDAI – 11,4 и 4,8 соответственно; $p=0,001$), у них реже отмечалось снижение CDAI на 50% (46,8 и 80,6% соответственно; $p=0,001$), на 70% (31,2 и 69,4% соответственно; $p < 0,001$) и на 85% (22,1 и 52,8% соответственно; $p=0,002$), а также ремиссия (11,7 и 41,1% соответственно; $p=0,001$). Они чаще прерывали лечение ТОФА из-за потери эффективности (20,8 и 2,8% соответственно; $p=0,011$). В целом, предшествующее применение ГИБП было «сильным» фактором риска отсутствия эффекта ТОФА [отношение шансов (ОШ) 4,48; $p=0,002$].

По данным Швейцарского регистра (Swiss Clinical Quality Management registry) [31], в который было включено более 2000 пациентов, получавших ТОФА или ГИБП с различным механизмом действия, риск прерывания лечения при использовании ингибиторов ФНОα был выше, чем при назначении ТОФА (ОШ 1,27; $p=0,03$). Неэффективность ТОФА ассоциировалась с резистентностью к ингибиторам ФНОα в анамнезе.

В другом исследовании, проведенном японскими авторами, напротив, была продемонстрирована эффективность ТОФА у пациентов с предшествующей неэффективностью ГИБП [32]. В работу было включено 70 пациентов с РА, 68,6% получали ТОФА в комбинации с МТ, и большинство в прошлом имели опыт лечения ГИБП. Через 6 мес 82,9% пациентов продолжали получать ТОФА, 7 (10%) прекратили прием ТОФА из-за отсутствия эффекта, а 4 (5,7%) — из-за развития НР. Лечение ТОФА характеризовалось быстрой и существенной положительной динамикой всех индексов активности независимо от сопутствующего применения МТ. Через 6 мес 25% больных достигли ремиссии. Лечение ТОФА было эффективным у пациентов, имевших в прошлом резистентность к ТЦЗ, хотя и в меньшей степени, чем в общей группе больных.

Большинство пациентов нашей когорты получали ТОФА в дозах 5 и 10 мг 2 раза в сутки. Применение обеих доз приводило к достоверному снижению активности заболевания; доза 10 мг была несколько более эффективна, однако эти различия не достигали статистической значимости.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1
- Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 с. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biologicals in the treatment of rheumatoid arthritis.]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 549 p. (In Russ.)].
- Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(5):276–89. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8
- Smolen JS, Aletaha D, McInnes I. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388:2023–38. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
- Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(12):843–62. doi: 10.1038/nrd.2017.201
- Hammaren HM, Virtanen AT, Raivola J, Silvennoinen O. The regulation of JAKs in cytokine signaling and its breakdown in disease. *Cytokine*. 2018 Apr 20. doi: 10.1016/j.cyt.2018.03.041
- Gadina M, Johnson C, Schwartz D, et al. Translational and clinical advances in JAK-STAT biology: The present and future of jakinibs. *J Leukoc Biol*. 2018;104(3):499–514. doi: 10.1002/JLB.5RI0218-084R
- Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(1):8–16. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16 [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8–16. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16 (In Russ.)].
- Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960–77. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
- Singh JA, Saag KG, Bridges SL, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016;68(1):1–26. doi: 10.1002/art.39480
- Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 448 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 448 p. (In Russ.)].
- Dhillon S. Tofacitinib: A review in rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2017 Dec;77(18):1987–2001. doi: 10.1007/s40265-017-0835-9
- Charles-Schoeman C, Burmester G, Nash P, et al. Efficacy and safety of tofacitinib following inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(7):1293–301. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207178
- Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(4):234–43. doi: 10.1038/nrrheum.2017.23
- Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Лила АМ. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть I). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):62–79. doi: 10.14412/1995-4484-2020-62-79 [Nasonov EL, Avdeeva AS, Lila AM. Efficacy and safety of tofacitinib for immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (Part I). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):62–79. doi: 10.14412/1995-4484-2020-62-79 (In Russ.)].
- Fleischmann R, Mysler E, Hall S, et al; ORAL Strategy Investigators. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with MTX, and adalimumab with MTX in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase IIIb/IV, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10093):457–68. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31618-5
- Lee EB, Fleischmann R, Hall S, et al. Tofacitinib versus MTX in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014;370:2377–86. doi: 10.1056/NEJMoa1310476
- Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, et al. Tofacitinib Study Investigators. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with MTX in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to MTX. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:1150–8. doi: 10.1002/acr.20494
- Tanaka Y, Takeuchi T, Yamanaka H, et al. Efficacy and safety of tofacitinib as monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: a 12-week, randomized, Phase 2 study. *Mod Rheumatol*. 2015;25:514–21. doi: 10.3109/14397595.2014.995875

Заключение

Таким образом, результаты применения ТОФА в реальной клинической практике позволяют говорить о его высокой эффективности у пациентов с РА. ТОФА может быть использован в дозе 5 или 10 мг 2 раза в сутки как в виде монотерапии, так и в комбинации с БПВП. Препарат показал сходную эффективность у больных, получавших и не получавших ранее ГИБП. «Выживаемость» терапии и профиль безопасности ТОФА в целом не отличаются от соответствующих показателей для ГИБП.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

20. Van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving MTX twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum.* 2013;65(3):559-70. doi: 10.1002/art.37816
21. Van der Heijde D, Strand V, Tanaka Y, et al. ORAL Scan Investigators. Tofacitinib in combination with Methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: clinical efficacy, radiographic, and safety outcomes from a twenty-four-month, phase III study. *Arthritis Rheum.* 2019;71(6):878-91. doi: 10.1002/art.40803
22. Kremer J, Li ZG, Hall S, et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;159(4):253-61. doi: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00006
23. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Сатыбалдыев АМ и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I). *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(5):472-84. doi: 10.14412/1995-4484-2015-472-484
[Nasonov EL, Karateev DE, Satybaldyev AM, et al. Rheumatoid arthritis in the Russian Federation according to Russian Arthritis Registry data (Communication I). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(5):472-84. doi: 10.14412/1995-4484-2015-472-484 (In Russ.)].
24. Bird P, Littlejohn G, Butcher B, et al. Evaluation of effectiveness and usage patterns of Tofacitinib in treatment of rheumatoid arthritis in Australia: An analysis from the OPAL-QUMI Real World Dataset [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2019;71 Suppl. 10. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.5216
25. Reed GW, Gerber RA, Shan Y, et al. Real-world comparative effectiveness of Tofacitinib and tumor necrosis factor inhibitors as monotherapy and combination therapy for treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther.* 2019 Nov 9. doi: 10.1007/s40744-019-00177-4
26. Kavanaugh A, Reed GW, Saunders KC, et al. Clinical characteristics of RA patients newly prescribed tofacitinib citrate (tofacitinib) in the United States after food and drug administration approval: results from the CORRONA US rheumatoid arthritis registry. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1041. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.1760
27. Kavanaugh AF, Geier J, Bingham CI, et al. Real world results from a post-approval safety surveillance of tofacitinib (Xeljanz): Over 3 year results from an ongoing US-based rheumatoid arthritis registry. *Arthritis Rheum.* 2016;68(S10):Abstract 2595.
28. Harnett J, Gerber R, Gruben D, et al. Evaluation of real-world experience with tofacitinib compared with adalimumab, etanercept, and abatacept in RA patients with 1 previous biologic DMARD: Data from a U.S. Administrative Claims Database. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016;22:1457-71. doi: 10.18553/jmcp.2016.22.12.1457
29. Smith T, Harnett J, Gruben D, et al. Real-world experience with tofacitinib versus adalimumab and etanercept in biologic-naïve patients with RA previously treated with methotrexate: Data from a US Administrative Health-care Insurance Claims Database. *Arthritis Rheum.* 2017;69(S10):Abstract 2831.
30. Mori S, Yoshitama T, Ueki Y. Tofacitinib therapy for rheumatoid arthritis: A direct comparison study between biologic-naïve and experienced patients. *Intern Med.* 2018;57:663-70. doi: 10.2169/internalmedicine.9341-17
31. Finckh A, Herzog L, Scherer A. Drug retention of tofacitinib versus biologic antirheumatic agents in rheumatoid arthritis: observational data from the Swiss SCQM registry. *Ann Rheum Dis.* 2017;76 Suppl.2):267. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.6804
32. Iwamoto N, Tsuji S, Tanakatani A, et al. Efficacy and safety at 24 weeks of daily clinical use of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2017;12:e0177057. doi: 10.1371/journal.pone.0177057

Авдеева А.С. <https://orcid.org/0000-0003-3057-9175>
 Миснюк А.С. <https://orcid.org/0000-0002-5272-4735>
 Сатыбалдыев А.М. <https://orcid.org/0000-0002-1508-0854>
 Лукина Г.В. <https://orcid.org/0000-0001-7958-5926>
 Сороцкая В.Н. <https://orcid.org/0000-0003-3684-7310>
 Жилев Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-9443-1164>
 Бабаева А.Р. <https://orcid.org/0000-0002-7588-8089>
 Баранов А.А. <https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>
 Мазуров В.И. <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>
 Шендрыгин И.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2386-355X>
 Сальникова Т.С. <https://orcid.org/0000-0001-5206-5357>
 Князева Л.А. <https://orcid.org/0000-0002-7240-574X>
 Кречикова Д.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1207-6144>
 Самигулина Р.Р. <https://orcid.org/0000-0002-6341-3334>
 Гайдукова И.З. <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>
 Абдулганиева Д.И. <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>
 Кушнir И.Н. <https://orcid.org/0000-0003-2405-2342>
 Аношенкова О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-6079-0353>
 Лапкина Н.А. <https://orcid.org/0000-0003-2692-399X>
 Кошкарлова Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-2637-522>
 Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
 Насонов Е.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Эффективность и безопасность тофацитиниба у больных псориатическим артритом в реальной клинической практике

Логинова Е.Ю., Корсакова Ю.Л., Губарь Е.Е., Карпова П.Л., Коротаева Т.В.

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

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

Контакты:

Елена Юрьевна Логинова;
eyloginova@mail.ru

Contact:

Elena Loginova;
eyloginova@mail.ru

Поступила 10.02.2020

Цель исследования — оценить клиническую эффективность и безопасность таргетного синтетического базисного противовоспалительного препарата (БПВП) тофацитиниба (ТОФА; Яквинус®) у больных активным псориатическим артритом (ПсА) через 12 и 24 нед после начала лечения. Определить место ТОФА в терапии больных ПсА.

Материал и методы. Обследован 41 больной (17 женщин и 24 мужчины) активным ПсА с недостаточным ответом на предшествующее лечение синтетическими БПВП, и/или таргетными синтетическими БПВП, и/или генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). До начала терапии медиана DAPSA составила 44,2 [37,8; 55,3], DAS28 — 5,5 [4,7; 6,1]. ТОФА назначался в таблетках в дозировке 5 мг 2 раза в сутки в течение 24 нед с возможным увеличением дозы через 12 нед до 10 мг 2 раза в сутки. В начале исследования, через 12 и 24 нед оценивали активность заболевания и эффективность терапии ТОФА по индексам DAPSA, DAS28 и критериям минимальной активности болезни (МАБ): число болезненных суставов ≤ 1 , число припухших суставов ≤ 1 , PASI ≤ 1 или площадь поражения кожи псориазом (BSA) $\leq 3\%$, интенсивность боли ≤ 15 мм, оценка пациентом активности заболевания ≤ 20 мм, HAQ $\leq 0,5$, энтезиты ≤ 1 . Определяли число больных, достигших ремиссии (DAPSA ≤ 4 , DAS28 $< 2,6$), низкой активности (DAPSA = 5–14, 2,6 $\leq$ DAS28 $< 3,2$) или МАБ (5 критериев из 7) на фоне терапии ТОФА за 24 нед наблюдения. Безопасность терапии оценивали с помощью анализа неблагоприятных реакций (НР), вызванных препаратом: изучались частота, тяжесть и время их возникновения.

Результаты и обсуждение. Через 24 нед после начала терапии ТОФА отмечено значимое снижение медиан всех индексов активности ПсА по сравнению с исходными до следующих значений: DAPSA — 11 [4,3; 17,3] и DAS28 — 2,6 [1,7; 3,4]. Медианы BASDAI и ASDAS также значимо снизились: с 6 [4,2; 7] и 3,8 [2,8; 4,4] до 1,4 [0,6; 3,2] и 1,5 [1; 2,1] соответственно. Медиана BSA значимо уменьшилась: с 3 [1; 5] до 0,5 [0,1; 2]. Через 24 нед после начала терапии ТОФА низкой активности заболевания/ремиссии по DAPSA и DAS28 достигли 38,5/23,1% и 17,9/53,9% больных соответственно. МАБ была достигнута у 15 (38,5%) пациентов. Полностью завершили курс терапии ТОФА 38 из 41 пациентов (92,7%). Два пациента выбыли из исследования в связи с неэффективностью терапии и один — из-за развития НР (диарея до 10 раз в сутки, головная боль, повышение артериального давления, слезотечение). К 24-й неделе о развитии НР сообщили 14 (34,2%) пациентов. Наиболее частыми были НР инфекционной природы, которые отмечались у 7 (17,1%) больных: острая респираторная вирусная инфекция (n=3), лихорадка (n=2) и фолликулит (n=2). Кроме того, у двух пациентов была диарея и у двух — головная боль.

Заключение. ТОФА является эффективным препаратом для лечения больных ПсА с умеренной и высокой воспалительной активностью, оказывает значимое влияние на все клинические проявления ПсА и имеет удовлетворительный профиль безопасности.

Ключевые слова: псориатический артрит; тофацитиниб; ингибитор JAK; ремиссия; минимальная активность болезни.

Для ссылки: Логинова Е.Ю., Корсакова Ю.Л., Губарь Е.Е. и др. Эффективность и безопасность тофацитиниба у больных псориатическим артритом в реальной клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2020;58(3):268–275.

EFFICACY AND SAFETY OF TOFACITINIB IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS IN REAL CLINICAL PRACTICE Loginova E.Yu., Korsakova Yu.L., Gubar E.E., Karpova P.L., Korotaeva T.V.

Objective: to evaluate the clinical efficacy and safety of the targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) tofacitinib (TOFA; Yakvinus®) in patients with active psoriatic arthritis (PsA) at 12 and 24 weeks after starting treatment. To define the place of TOFA in the therapy of PsA patients.

Subjects and methods. Examinations were made in 41 patients (17 men and 24 women) with active PsA and an insufficient response to previous treatment with synthetic DMARDs and/or biological agents (BA). Before starting therapy, the median disease activity for psoriatic arthritis (DAPSA) and disease activity score (DAS28) were 44.2 [37.8; 55.3] and 5.5 [4.7; 6.1], respectively. TOFA tablets were prescribed at a dose of 5 mg twice daily for 24 weeks with possible dose escalation to 10 mg twice daily after 12 weeks. At the beginning of the investigation, at 12 and 24 weeks, the investigators assessed disease activity and TOFA therapy efficiency of according to DAPSA, DAS28 and minimal disease activity (MDA) criteria: tender joint count ≤ 1 , swollen joint count ≤ 1 , a psoriasis area severity index (PASI) ≤ 1 or body surface area (BSA) $\leq 3\%$, pain intensity ≤ 15 mm, patient global assessment ≤ 20 mm, Health Assessment Questionnaire (HAQ) ≤ 0.5 , and enthesitis ≤ 1 . They also determined the number of patients who had achieved remission (DAPSA ≤ 4 , DAS28 score < 2.6), low disease activity (DAPSA 5–14, ≤ 2.6 , DAS28 < 3.2) or MDA (5 out of the 7 criteria) during TOFA therapy at 24-week follow-up. The safety of therapy was evaluated by analyzing the drug-induced adverse events (AE): the frequency, severity and time of their occurrence were studied.

Results and discussion. At 24 weeks after initiation of TOFA therapy, there was a significant decrease of median DAPSA and DAS28 values as compared to baseline, to 11 [4.3; 17.3] and 2.6 [1.7; 3.4] respectively. The median Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) and Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) also significantly decreased from 6 [4.2; 7] and 3.8 [2.8; 4.4] to 1.4 [0.6; 3.2] and 1.5 [1; 2.1] respectively.

The median BSA was significantly reduced from 3 [1; 5] to 0.5 [0.1; 2]. At 24 weeks after initiation of TOFA therapy, DAPSA and DAS28 low disease activity/remission were achieved by 38.5/23.1% and 17.9/53.9% of patients, respectively. Fifteen (38.5%) patients achieved MDA. 38 (92.7%) of the 41 patients completed a full TOFA therapy cycle. Two patients dropped out of the investigation due to ineffective therapy and one due to AE (diarrhea occurring up to 10 times daily, headache, elevated blood pressure, and lacrimation). At 24 weeks, 14 (34.2%) patients reported to have AE. The most common AE noted in 7 (17.1%) patients were infections: acute respiratory viral infection (n=3), fever (n=2), and folliculitis (n=2). In addition, two patients had diarrhea and two had headache.

Conclusion. TOFA is an effective drug for the treatment of PsA patients with moderate or high inflammatory activity, has a significant effect on all clinical manifestations of PsA and has a satisfactory safety profile.

Keywords: psoriatic arthritis; tofacitinib; JAK inhibitor; remission; minimal disease activity.

For reference: Loginova EYu, Korsakova YuL, Gubar EE, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in patients with psoriatic arthritis in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):268–275 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-268-275

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое системное иммуновоспалительное заболевание с множественными проявлениями, включающими периферический артрит, энтезит, дактилит, спондилит, псориатическое поражение кожи и ногтей [1, 2]. ПсА является второй по распространенности формой воспалительных артритов после ревматоидного артрита (РА), относится к гетерогенным заболеваниям, приводящим к инвалидности и снижению качества жизни за счет повреждения опорно-двигательного аппарата и поражения кожи, сопряжен с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и другой коморбидной патологии [3, 4], в тяжелых случаях может стать причиной преждевременной смерти. Число исследований, посвященных разработке новых вариантов его лечения, постоянно растет [5].

В настоящее время перспективным методом лечения ПсА является использование таргетных синтетических (тс) базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) — ингибиторов семейства Янус-киназ (ЯК). Представителем этого класса малых молекул является тофацинитиб (ТОФА) — низкомолекулярный химически синтезированный препарат, ингибирующий внутриклеточные «сигнальные» молекулы JAK1 и JAK3, в меньшей степени — JAK2, который широко применяется в клинической практике для лечения РА [6]. В серии рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований (РПКИ) под общим названием ORAL (Oral Rheumatoid Arthritis trial) была показана эффективность ТОФА как в виде монотерапии [7], так и в комбинации с метотрексатом (МТ) [8] для лечения пациентов со средней и высокой активностью РА и недостаточным ответом на терапию ингибитором фактора некроза опухоли α (иФНО α) адалимумабом (АДА) [9]. В некоторых случаях ТОФА позволяет преодолеть резистентность к одному или нескольким генно-инженерным биологическим препаратам (ГИБП) [6, 10], включая иФНО α , моноклональные антитела (мАТ) к рецепторам интерлейкина 6 (ИЛ6) тоцилизумаб и блокатор ко-стимуляции Т-клеток абатацепт, замедляет прогрессирование деструкции суставов [10]. ТОФА — первый ингибитор ЯК, включенный в международные [11] и российские [12] клинические рекомендации по лечению РА, который следует назначать при недостаточной эффективности БПВП, в первую очередь МТ [6].

В дальнейшем аналогичные РПКИ фазы III были проведены среди больных ПсА: OPAL (Oral Psoriatic Arthritis trial) Broaden [13] и OPAL Beyond [14]. Полученные результаты свидетельствовали об эффективности ТОФА у пациентов с ПсА, резистентных к БПВП (OPAL Broaden) и к иФНО α (OPAL Beyond), в отношении всех ос-

новных клинических проявлений ПсА — псориаза, артрита, дактилита, энтезита и спондилита, со значимым улучшением качества жизни пациентов [15]. Было показано, что по влиянию на основные клинические проявления ПсА ТОФА сопоставим с иФНО α АДА [13] и, так же как иФНО α , ингибиторы ИЛ12/23, ИЛ17, обладает способностью существенно замедлять прогрессирование структурных изменений при ПсА [14, 16].

Ранее была продемонстрирована эффективность ТОФА при псориазе в двух многоцентровых трехфазных РПКИ — OPT (Oral-treatment Psoriasis Trial) Pivotal 1 и 2, сравнивающих ТОФА с плацебо в терапии умеренного и тяжелого псориаза [17–20]. Ответ на лечение был устойчивым в течение 2 лет наблюдения, не было зарегистрировано развития ранее не встречавшихся неблагоприятных реакций (НР), но при этом у 10% пациентов после прекращения терапии отмечалось появление серьезных НР [18]. Лучший ответ при псориазе был достигнут при назначении высокой дозы ТОФА (10 мг 2 раза в день), которая не уступала по эффективности иФНО α этанерцепту (ЭТЦ), в отличие от стандартной дозы препарата (5 мг 2 раза в день) [21].

В открытом расширенном исследовании OPAL Balance [22] пациенты принимали ТОФА до 24 мес. При этом препарат сохранял свою эффективность, а профиль безопасности был таким же, как через 3 и 6 мес после начала терапии в предшествующих исследованиях OPAL.

По механизму действия ТОФА в определенной мере похож на такие препараты, как циклоспорин А или МТ, для которых характерен широкий спектр влияния как на иммунные (нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги) и резидентные клетки (синовиоциты, кератиноциты и остеокласты), так и на медиаторы, опосредующие их эффект. В свою очередь ТОФА помимо воздействия на лимфоциты непосредственно влияет на цитокины, вызывающие характерные для псориаза и ПсА изменения морфологии кожи (ИЛ22, ИЛ19, ИЛ24) и костной ткани. Препарат при этом не является иммуногенным, не приводит к развитию эффекта «ускользания», в отличие от ГИБП, хотя были зарегистрированы случаи развития серьезных инфекционных осложнений (в том числе Herpes zoster). В целом применение ТОФА показало его хорошую переносимость и не требовало постоянного мониторинга лабораторных показателей. В настоящее время ТОФА включен в клинические рекомендации Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR), касающиеся фармакотерапии ПсА при недостаточной эффективности БПВП и ингибитора фосфодиэстеразы 4 апремиласта, как альтернатива ГИБП (иФНО α , ин-

гибиторам ИЛ17, ИЛ12/23) [23]. В Российской Федерации ТОФА одобрен для лечения пациентов с бляшечным псориазом и ПсА при неэффективности синтетических (с) БПВП.

Цель исследования — оценить клиническую эффективность и безопасность тсБПВП ТОФА (Яквинус®) у больных активным ПсА через 12 и 24 нед после начала лечения, определить место ТОФА в терапии больных ПсА.

Материал и методы

В исследование включен 41 пациент (24 мужчины и 17 женщин), с диагнозом ПсА, соответствующим критериям CASPAR (2006), с длительностью заболевания ≥ 6 мес. Все пациенты наблюдались в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2018 по 2019 г. и подписали информированное согласие на включение в исследование. Медиана (Ме) [25-й; 75-й перцентили] возраста больных составили 41 [34; 50] год, длительности ПсА — 6 [3; 10] лет и длительности псориаза — 16 [10; 26] лет. Медиана ИМТ составила 27,5 [23,9; 32,6]. При этом избыточная масса тела [индекс массы тела (ИМТ) >25] наблюдалась у 27 (65,9%), нормальная — у 10 (24,4%), недостаточная (ИМТ <19) — у 4 (9,7%) пациентов.

Основными критериями для включения больных в исследование были умеренная или высокая воспалительная активность ПсА по индексу DAPSA и недостаточный ответ или плохая переносимость предшествующего лечения сБПВП, и/или тсБПВП, и/или ГИБП.

На момент включения в исследование медиана индекса DAPSA составила 44,2 [37,8; 55,3], при этом у 36 пациентов активность заболевания по DAPSA была высокой (DAPSA >28), а у 5 — умеренной ($15 \leq \text{DAPSA} \leq 28$). Отмечалась высокая активность спондилита по индексам BASDAI и ASDAS-CPB с медианой, равной 6 [4,2; 7] и 3,8 [2,8; 4,4] соответственно. Медиана площади поражения псориазом (Body Surface Area, BSA) составила 3 [1; 5] %, при этом у 9 пациентов наблюдался распространенный псориаз с BSA $\geq 10\%$. Псориатическое поражение ногтей отмечалось у 33 из 41 пациента (80,5%). У 27 (65,9%) наблюдался энтезит различной локализации, медиана индекса LEI составила 1 [0; 2]. У 22 из 41 пациента (53,7%) наблюдался дактилит, медиана числа пальцев с дактилитом составила 1 [0; 2]. В целом группа характеризовалась наличием умеренных ограничений в выполнении повседневных действий, о чем свидетельствует значение функционального индекса HAQ, медиана которого составляла 1 [0,625; 1,5].

Пациенты до включения в исследование имели опыт применения других препаратов: все больные ранее принимали МТ, 6 — сульфасалазин (СУЛЬФ), а 3 — лефлуномид (ЛЕФ). У 32 (78%) пациентов предшествующая терапия была недостаточно эффективной, а у 8 (19,5%) развивались НР, препятствующие продолжению лечения. Кроме того, ранее 11 (26,8%) пациентов получали различные ГИБП (АДА — 2, ЭТЦ — 1, инфликсимаб — 2, секукинумаб — 1, голимумаб — 1, устекинумаб — 1, бродалумаб — 2, АДА и голимумаб — 1) с положительным эффектом, терапия была прекращена в связи с окончанием соответствующих исследований или другими причинами отсутствия препарата, а в одном случае — в результате развития аллергии (на АДА). Один пациент имел опыт терапии тсБПВП (ранее принимал апремиласт).

Характеристика группы по коморбидным состояниям: у 11 (26,8%) пациентов была выявлена артериальная гипертензия, а у 6 (14,6%) — другие ССЗ (нарушения ритма, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз), у 3 (7,3%) — дислипидемия, у 3 (7,3%) — сахарный диабет 2-го типа, 14 (34,1%) имели ожирение 1–2-й степени, при этом у 4 (9,8%) из них отмечался стеатогепатоз и/или гепатомегалия, а еще у одного пациента (2,4%) — гепатит А в анамнезе. Кроме того, наблюдалось 17 (41,5%) случаев других заболеваний, включая остеопороз или остеопению, доброкачественные новообразования, заболевания желудочно-кишечного тракта и легких (хроническая обструктивная болезнь легких), железодефицитную анемию, варикозное расширение вен нижних конечностей и полиноз. Латентный туберкулез в анамнезе отмечался у одного пациента (2,4%), который получал лечение в течение 6 мес до включения в исследование. В группе было 15 (36,6%) пациентов, которые не имели значимых сопутствующих заболеваний. Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1 Клинико-демографическая характеристика больных (n=41)

Параметр	Значение
Мужской пол, n (%)	24 (58,5)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	41 [34; 50]
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	27,4 [23,9; 32,6]
Длительность псориаза, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	16 [10; 26]
Длительность ПсА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [3; 10]
ЧБС68, Ме [25-й; 75-й перцентили]	19 [12; 24]
ЧПС66, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11 [8; 16]
ОЗП, мм ВАШ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	70 [50; 80]
Боль, мм ВАШ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	65 [50; 75]
ОЗВ, мм ВАШ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60 [50; 70]
DAPSA, Ме [25-й; 75-й перцентили]	44,2 [37,8; 55,3]
DAS28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,5 [4,7; 6,1]
ASDAS-CPB, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,8 [2,8; 4,4]
BASDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [4,2; 7]
HAQ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1 [0,625; 1,5]
DLQI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [2; 12]
BSA, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [1; 5]
Наличие энтезитов, n (%)	27 (65,9)
LEI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1 [0; 2]
Наличие дактилитов, n (%)	22 (53,7)
Число пальцев с дактилитом, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1 [0; 2]
Псориаз ногтей, n (%)	33 (80,5)
CPB, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	21,3 [5,3; 31,3]
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	28 [12; 52]
Неэффективность предшествующей терапии, n (%)	32 (78)
НР предшествующей терапии, n (%)	8 (19,5)
Сопутствующие заболевания, n (%):	
артериальная гипертензия и другие ССЗ	11 (26,8)
патология печени (гепатит А и др.)	5 (12,2)
ожирение	14 (34,2)
дислипидемия	3 (7,3)
сахарный диабет 2-го типа	3 (7,3)
латентный туберкулез	1 (2,4)
прочие	17 (41,5)

Всем включенным в исследование больным назначался ТОФА (Яквинус®) по 5 мг 2 раза в сутки с возможным увеличением дозы через 12 нед до 10 мг 2 раза в сутки. Больные наблюдались в течение 24 нед и в основном получали комбинированную терапию: 33 принимали ТОФА с МТ в различных дозировках (7,5–20 мг/нед), 4 пациента – с СУЛЬФ (2,0 г/сут), а два – с ЛЕФ (20 мг/сут). После 3 мес терапии в связи с развитием НР у двух пациентов был отменен МТ, а у одного – ЛЕФ. Кроме того, у одного пациента по той же причине была снижена доза МТ. Все НР после отмены / снижения дозы сБПВП были купированы.

До, а также через 12 и 24 нед после начала лечения ТОФА проводилось стандартное ревматологическое обследование. Оценивали число болезненных суставов (ЧБС) из 68, число припухших суставов (ЧПС) из 66, выраженность боли в суставах и активность заболевания по мнению пациента (ОЗП) и врача (ОЗВ) с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Определяли количество пальцев с дактилитом, а также число воспаленных энтезисов с помощью Лидского индекса энтезита (Leeds Enthesitis Index, LEI). Определяли функциональный индекс HAQ (The Health Assessment Questionnaire) и дерматологический индекс качества жизни (Dermatology Life Quality Index, DLQI). Проводили лабораторные исследования: общий и биохимический анализ крови с определением уровня глюкозы, билирубина, аминотрансфераз печени, мочевой кислоты, креатинина, мочевины, общего холестерина и его фракций, С-реактивного белка (СРБ), гемоглобина, клеточного состава крови и СОЭ по Вестергрену.

Активность периферического артрита оценивали по индексам DAPSA и DAS28, активность спондилита – по индексам BASDAI и ASDAS-СРБ. Значения DAPSA >28 соответствовали высокой, 15–28 – умеренной, 5–14 – низкой активности, 0–4 – ремиссии. DAS28 >5,1 соответствовал высокой, 3,2 ≤ DAS28 ≤ 5,1 – умеренной, 2,6 ≤ DAS28 < 3,2 – низкой активности, DAS28 < 2,6 – ремиссии.

Площадь псориазического поражения кожи определяли по BSA (от 0 до 100%). При BSA >3%, определяли индекс тяжести и активности псориаза (Psoriasis Activity and Severity Index, PASI). Отмечали наличие или отсутствие псориаза ногтей пластин.

Для оценки эффективности терапии использовали критерии минимальной активности болезни (МАБ): ЧБС ≤1, ЧПС ≤1, PASI ≤1 или BSA ≤3%, боль ≤15 мм, ОЗП ≤20 мм, HAQ ≤0,5, число воспаленных энтезисов ≤1. МАБ считали достигнутой при наличии у пациента 5 из 7 критериев [24]. Определяли количество пациентов, достигших ремиссии / низкой активности ПсА по DAPSA, DAS28, BASDAI, ASDAS-СРБ. Для общей оценки эффективности терапии анализировали индивидуальную динамику всех параметров активности ПсА, распространенности псориаза и качества жизни.

Безопасность терапии оценивали с помощью анализа НР, вызванных препаратом: изучались частота и время их возникновения, тяжесть и влияние на выбор дальнейшей тактики лечения. Данные о НР получали путем выявления жалоб и проведения клинико-лабораторных исследований для мониторинга возможных отклонений, включая определение активности печеночных ферментов, уровня креатинина.

Пациенты, для которых терапия ТОФА оказывалась неэффективной (отсутствие улучшения или ухудшение по индексам активности ПсА) или приводила к развитию серьезных НР, выбывали из исследования.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Сравнение полученных количественных данных на 1-й и 3-й контрольных точках проводили с помощью непараметрического критерия Уилкоксона для двух связанных выборок; сравнение по подгруппам – с помощью критерия Манна–Уитни для несвязанных выборок; о статистической значимости различий качественных признаков судили по критерию Мак-Немара; для оценки связи между параметрами применялся корреляционный анализ по Спирмену. Результаты представлены в виде медианы (Ме) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Недостающие данные выбывших из исследования пациентов получали с помощью метода замены пропущенных данных последним значением (Last Observation Carried Forward, LOCF).

Результаты

К 12-й неделе лечение продолжали 39 пациентов из 41 (95,1%). Один пациент выбыл из исследования в связи с неэффективностью терапии и один – из-за развития НР (диарея, головная боль, повышение артериального давления, слезотечение). В период с 12-й по 24-ю неделю терапии один пациент выбыл из-за неэффективности. Для анализа были повторно использованы данные по второму визиту (согласно методу, описанному выше).

Уже к 12-й неделе терапии наблюдался выраженный быстрый эффект терапии ТОФА. Препарат обеспечивал положительную динамику почти всех проявлений ПсА, включая артрит, спондилит, энтезит, псориаз, значимо снизились основные показатели активности заболевания. Так, медиана DAPSA уменьшилась с 44,2 [37,8; 55,3] до 15,1 [4,3; 23], DAS28 – с 5,5 [4,7; 6,1] до 3,2 [1,9; 4,3], BASDAI – с 6 [4,2; 7] до 2,3 [0,8; 3,2], ASDAS-СРБ – с 3,8 [2,8; 4,4] до 1,6 [1,2; 2,3], BSA – с 3 [1; 5] до 0,2 [0,1; 2] (табл. 2). Отмечалось также значимое снижение СОЭ и уровня СРБ.

К 24-й неделе терапии ТОФА продолжалось снижение активности периферического артрита, спондилита и псориаза по всем исследуемым показателям. Они были значимо ниже, чем до лечения, но их значения на 12-й и 24-й неделях существенно не различались. Стоит отметить, что на псориаз ногтей пластин препарат значимого влияния не оказал, и только у двух пациентов улучшилось состояние ногтей. У 13 пациентов отмечался распространенный псориаз (BSA >3%), для них был рассчитан индекс PASI, проанализирована его динамика: у 6 пациентов из 13 (46%) к концу лечения кожные покровы полностью очистились от псориаза (что соответствует достижению критерия PASI 100), у остальных 7 также произошло снижение этого индекса ($p = 0,004$; см. табл. 2).

К концу исследования МАБ была достигнута у 15 (38,5%) пациентов: после 12 нед терапии – у 12, а спустя 24 нед – еще у 5 (при этом два пациента перестали соответствовать критериям МАБ).

Полное исчезновение энтезитов отмечено у 15 пациентов из 27 (55,6%; $p=0,0024$), а дактилитов — у 17 из 22 (77,3%; $p=0,0003$). Кроме того, у четырех пациентов уменьшилось число пораженных энтезисов (по индексу LEI), у трех уменьшилось число пальцев с дактилитом. Новых случаев энтезита и дактилита за время наблюдения зафиксировано не было.

К 24-й неделе наблюдалось уменьшение количества пациентов с высокой и умеренной активностью ПсА по DAPSA. Ремиссия по данному индексу отмечалась у 9 (23,1%) пациентов, низкая активность — у 15 (38,5%), умеренная — у 13 (33,3%), а высокая — у 2 (5,1%). По остальным интегральным индексам также отмечалось увеличение доли пациентов с низкой и умеренной активностью ПсА по сравнению с исходным их количеством (см. рисунок).

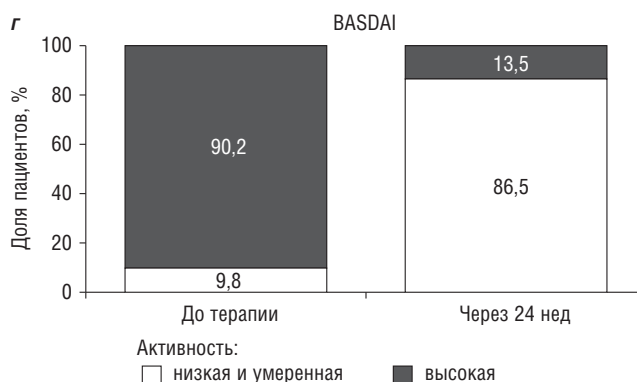
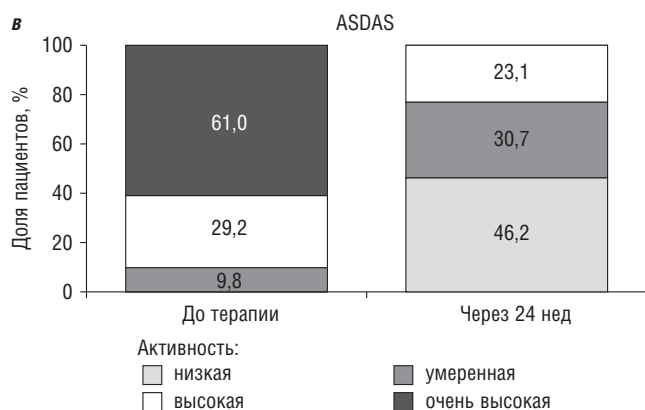
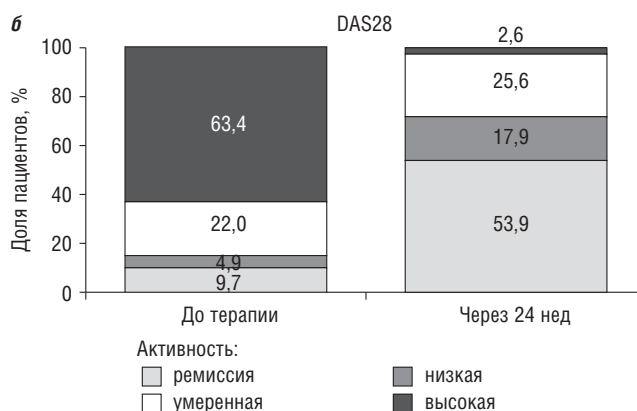
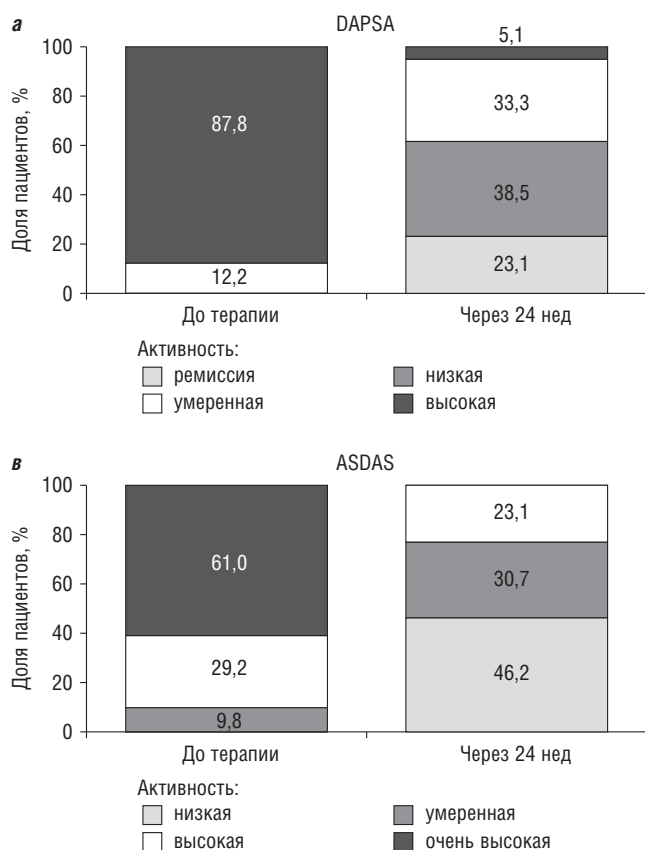
По индексу DAS28 высокая и умеренная активность исходно выявлена у 26 (63,4%) и 9 (22%) пациентов, низкая активность и ремиссия — у 2 (4,9%) и 4 (9,7%) больных соответственно. Наличие у 6 пациентов низкой активности и ремиссии объясняется тем, что индекс DAS28 разработан для оценки активности РА и не

всегда корректно отражает активность периферического артрита при ПсА, так как не учитывает суставы, которые

Таблица 2 Динамика клинико-лабораторных показателей активности ПсА на фоне лечения, Ме [25-й; 75-й перцентили] (если не указано иное)

Параметр	Исходно (n=41)	12 нед (n=39)	24 нед (n=39)
ЧБС68	19 [12; 24]	5 [1; 11]*	3 [0; 7]*
ЧПС66	11 [8; 16]	2 [0; 6]*	1 [0; 3]*
ОЗП	70 [50; 80]	23 [14; 35]*	20 [10; 30]*
Боль, мм	65 [50; 75]	20 [10; 30]*	17 [5; 30]*
ОЗВ, мм	60 [50; 70]	24 [10; 35]*	20 [10; 30]*
DAPSA	44,2 [37,8; 55,3]	15,1 [4,3; 23]*	11,1 [4,3; 17,3]*
DAS28	5,5 [4,7; 6,1]	3,2 [1,9; 4,3]*	2,6 [1,7; 3,4]*
ASDAS-CPB	3,8 [2,8; 4,4]	1,6 [1,2; 2,3]*	1,5 [1; 2,1]*
BASDAI	6 [4,2; 7]	2,3 [0,8; 3,2]*	1,4 [0,6; 3,2]*
HAQ	1 [0,625; 1,5]	0,5 [0,125; 0,875]*	0,5 [0; 0,875]*
DLQI	5 [2; 12]	2 [0; 6]*	2 [0; 4]*
BSA, %	3 [1; 5]	0,2 [0,1; 2]*	0,5 [0,1; 2]*
PASI	14,5 [7; 23,8]	10 [0; 20]*	5,6 [0; 10,4]*
Псориаз ногтей, п (%)	33 (80,5)	31 (79,5)	31 (79,5)
СРБ, мг/л	21,3 [5,3; 31,3]	1,7 [0,9; 4,3]*	2 [1; 7,5]*
СОЭ, мм/ч	28 [12; 52]	10 [6; 20]*	10 [6; 16]*
Наличие энтезитов, п (%)	27 (65,9)	16 (41)*	12 (30,8)*
LEI	2 [1; 3]	1,5 [1; 2,5]*	0 [0; 1]*
Наличие дактилитов, п (%)	22 (53,7)	16 (41)	5 (13,2)*
Число пальцев с дактилитом	2 [2; 3]	2 [1; 3]*	1 [1; 3]*

Примечание. * — $p<0,05$ по сравнению с исходным значением.



Уровень активности ПсА по индексам DAPSA (а), DAS28 (б), ASDAS (в) и BASDAI (г) исходно и после 24 нед лечения ТОФА

могут изолированно поражаться при этом заболевании, в частности, дистальные межфаланговые суставы кистей, голеностопные суставы и суставы стоп. Через 24 нед высокая и умеренная активность сохранялись у 1 (2,6%) и 10 (25,6%) больных, а низкая активность и ремиссия отмечалась у 7 (17,9%) и 21 (53,9%) соответственно. Таким образом, после 24 нед терапии ТОФА низкой активности заболевания и ремиссии по DAPSA и DAS28 достигли 61,6 и 71,8% больных соответственно.

Высокая активность спондилита по BASDAI до начала терапии ТОФА была у 90,2% больных, а к концу наблюдения их число снизилось до 13,5%. Низкой активности по ASDAS-СРБ к концу исследования достигли 18 (46,2%) пациентов, умеренной — 12 (30,7%), высокая активность сохранялась у 9 (23,1%) больных.

На фоне лечения отмечалось также существенное улучшение функционального статуса и качества жизни больных. Так, значительное функциональное улучшение (Δ HAQ $>0,36$) отмечалось у 27 (73%), а положительная динамика индекса DLQI, отражающего качество жизни пациентов с псориазом, — у 28 (75,7%) пациентов. Ухудшение по данным опросника HAQ наблюдалось лишь у 2 (5,4%) больных, а по DLQI — у 4 (1,1%).

В течение всего исследования проводился мониторинг состояния пациентов для выявления НР. Всего о развитии НР сообщили 14 больных из 41 (34,2%): во время второго визита — 9 пациентов, а третьего — 7 (5 новых случаев и два повторных). Наиболее частыми были НР инфекционной природы, которые отмечались у 7 (17,1%) больных. У трех из них была острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), у двух — лихорадка и еще у двух — фолликулит. Кроме того, у двух пациентов была диарея и у двух — головная боль и повышение артериального давления. У 7 пациентов наблюдались тошнота и повышение уровней печеночных ферментов, которые были расценены как реакция на МТ и СУЛЬФ, а не на ТОФА (отмена или снижение дозы СБПВП приводили к улучшению состояния). Кроме того, проводился мониторинг показателей общего и биохимического анализа крови в контрольных точках. Только у одного пациента при этом были выявлены патологические изменения: нейтропения, лимфоцитоз, снижение числа эритроцитов и уровня гемоглобина. Данные изменения, скорее всего, были связаны с терапией МТ, так как показатели пришли в норму после его отмены. Из 41 пациента только один выбыл из исследования в связи с развитием НР после 12 нед терапии (диарея до 10 раз в сутки, головная боль, повышение артериального давления, слезотечение).

Обсуждение

Пероральный селективный ингибитор JAK1/3 и 2 ТОФА оценивался в ряде масштабных РПКИ, подтвердивших его высокую эффективность в виде мототерапии и в комбинации с МТ. При ПсА ТОФА был сопоставим по эффективности с ГИБП и имел благоприятный профиль безопасности [13–22]. В реальной клинической практике подобных исследований не проводилось ни в России, ни за рубежом. Между тем потребность в новых эффективных лекарственных средствах для лечения ПсА с учетом многообразия его клинических проявлений растет. Актуальной становится проблема выбора терапии при неэффективности или непереносимости БПВП, в частности МТ, или ГИБП. Полученные к настоящему времени данные

позволяют рекомендовать использование ингибиторов JAK в качестве нового патогенетически обоснованного подхода к лечению больных ПсА, в том числе резистентных к терапии иФНО α [25, 26], о чем свидетельствует и наше исследование, в котором часть пациентов ранее получали ГИБП.

В РПКИ ТОФА при ПсА эффективно снижал ЧБС, ЧПС, оценку ОЗП и ОЗВ, боль, острофазовые показатели (СРБ и СОЭ), а также интегральные индексы активности заболевания.

Аналогичные результаты получены и в нашем исследовании, которое выявило значимое снижение активности ПсА по индексам DAPSA, DAS28, ASDAS-СРБ и BASDAI. Препарат оказывал значимое влияние на все клинические проявления ПсА: периферический артрит, спондилит, энтезит, дактилит и псориаз. Влияние ТОФА на спондилит представляется крайне интересным с учетом высокой распространенности аксиальных проявлений при ПсА и необходимости персонализации терапии.

ТОФА также обеспечивал значимое уменьшение симптомов энтезита и дактилита. После 6 мес терапии энтезиты были полностью купированы в 55,6%, дактилиты — в 77,3% случаев (в исследованиях OPAL Broaden и OPAL Beyond были получены аналогичные значения: 39,0–47,5 и 55,9–60,8% соответственно) [13, 14]. В клинических исследованиях при использовании ТОФА МАБ была достигнута у 23% больных [19]. У наших пациентов на фоне такой терапии МАБ наблюдалась в 38,5% случаев.

Целью лечения ПсА, помимо устранения суставных симптомов, является уменьшение площади поражения псориазом, снижение его активности. В нашем исследовании ТОФА снижал распространенность поражения кожи (по BSA), но не оказал значимого влияния на состояние ногтевых пластин, возможно, из-за короткого срока наблюдения за больными. В исследованиях OPT Pivotal 1 и 2 данный препарат также эффективно воздействовал в основном на кожные проявления псориаза [17, 18].

Важным аспектом лечения считается и его влияние на функциональный статус и качество жизни пациентов. В нашем исследовании динамика этих показателей была проанализирована с помощью индексов HAQ и DLQI. Пациенты, принимавшие ТОФА, отмечали выраженное улучшение самочувствия, которое сопровождалось снижением медианы этих индексов на 0,625 (выраженный эффект) и на 3 соответственно. Другие субъективные признаки активности заболевания, такие как ОЗП и боль, также значительно уменьшались во время лечения. Среднее изменение индекса HAQ-DI в исследовании OPAL Broaden было меньше (–0,4), и эффект расценивался как выраженный [27].

В нашем исследовании НР на фоне лечения ТОФА возникали в 34,2% случаев. Препарат не только приводил к развитию таких несущественных НР, как диарея, головная боль и головокружение, но и значительно повышал риск инфекционных заболеваний, которые наблюдались в 17,1% случаев. Все РПКИ, в которых изучался ТОФА, также показывают, что риск инфекций во время приема препарата повышается. Особенно подробно уровень безопасности был исследован в OPAL Balance, в котором выявили 6 тяжелых инфекций (0,9%), 10 случаев герпес-вирусной инфекции (1,5%), а также один случай активации латентного туберкулеза [22]. С учетом риска развития Herpes zoster у пациентов, получающих ТОФА, рекомендовано с осторожностью назначать этот препарат пожилым

людям, а также проводить вакцинацию против данной инфекции пациентам старше 50 лет с ПсА или псориазом, а при назначении ТОФА — даже лицам моложе 50 лет [28].

Безопасность препарата более подробно была проанализирована в метаанализе [29], который показал, что частота выявления и спектр НР в группах пациентов с аутоиммунными заболеваниями (РА, ПсА, псориаз и анкилозирующий спондилит), принимавших ТОФА по 5 и 10 мг 2 раза в сутки, были идентичны, а также значимо не различались через 3 и ≥ 6 мес терапии. Данный обзор выявил различие в тяжести развивающейся анемии, которая была более выражена при использовании ТОФА в дозе 10 мг после 3 мес терапии, после чего уровень гемоглобина стабилизировался. Тем не менее частота развития инфекций и злокачественных новообразований при лечении ТОФА вполне сопоставима с таковой при терапии ГИБП, а также сБПВП.

В исследовании OPAL не включались пациенты, у которых наблюдались клинически значимые коморбидные заболевания. В отличие от РПКИ, в реальной практике лечение назначают пациентам с сопутствующими патологиями, которые усугубляют течение основного заболевания и общее состояние больных. В нашем исследовании принимали участие пациенты, имеющие различные сопутствующие заболевания, в том числе латентный туберкулез, гепатит А и железодефицитную анемию в анамнезе, включая серьезные инфекции и декомпенсированные состояния. Так, на основании полученных данных в краткосрочной перспективе не было выявлено негативного влияния ТОФА на функцию печени, сердечно-сосудистой системы, течение ряда сопутствующих патологий, однако отмечался повышенный риск развития инфекционных заболеваний (ОРВИ, фолликулит).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2016 May;68(5):1060-71. doi: 10.1002/art.39573. Epub 2016 Mar 23.
- FitzGerald O, Haroon M, Giles JT, Winchester R. Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. *Arthritis Res Ther.* 2015 May 7;17:115. doi: 10.1186/s13075-015-0640-3
- Haq N, Lories R, de Vlam K. Comorbidities associated with psoriatic arthritis compared with non-psoriatic spondyloarthritis: a cross-sectional study. *J Rheumatol.* 2016;43(2):376-82. doi: 10.3899/jrheum.141359
- Shen J, Wong KT, Cheng I, et al. Increased prevalence of coronary plaque in patients with psoriatic arthritis without prior diagnosis of coronary artery disease. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(7):1237-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210390
- Nash P. Psoriatic arthritis: novel targets add to a therapeutic renaissance. *Lancet.* 2018;391(10136):2187-9. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31217-0
- Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(2):209-21. doi: 10.14412/1995-4484-2014-209-2215 [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(2):209-21. doi: 10.14412/1995-4484-2014-209-221 (In Russ.)].
- Fleischmann R, Kremer J, Cush J. Placebo-controlled trial of Tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(6):495-507. doi: 10.1056/NEJMoa1109071
- Kremer J, Li ZG, Hall S. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;159(4):253-61. doi: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00006
- Burmester GB, Blanco R, Charles-Schoeman C. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9865):451-60. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61424-X
- Dhillon S. Tofacitinib: A review in rheumatoid arthritis. *Drugs.* 2017 Dec;77(18):1987-2001. doi: 10.1007/s40265-017-0835-9
- Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):960-77. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
- Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 456 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 456 p. (In Russ.)].
- Mease P, Hall S, Fitzgerald O, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. *N Engl J Med.* 2017 Oct 19;377(16):1537-50. doi: 10.1056/NEJMoa1615975
- Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *N Engl J Med.* 2017;377:1525-36. doi: 10.1056/NEJMoa1615977

Заключение

Таким образом, в настоящем исследовании при назначении ТОФА больным активным ПсА с недостаточным ответом на предшествующую терапию сБПВП и/или ГИБП наблюдались хорошая переносимость препарата и его высокая клиническая эффективность. Полученные нами результаты применения ТОФА в реальной практике существенно дополняют уже имеющиеся сведения о его эффективности и безопасности и позволяют включить ТОФА в общую парадигму терапии ПсА.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы №398 «Патогенетические особенности и персонализированная терапия анкилозирующего спондилита и псориатического артрита» (AAAA-A19-119021190147-6, 0514-2019-0009), утвержденной ученым советом ФГНБУ НИИР им. В.А. Насоновой.

The investigation was conducted within Scientific Topic No. 398 «Pathogenetic features and personalized therapy of ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis» (AAAA-A19-119021190147-6, 0514-2019-0009), approved by the Academic Council, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology.

15. Nash P, Coates L, Fleischmann R, et al. Efficacy of Tofacitinib for the Treatment of Psoriatic Arthritis: Pooled Analysis of Two Phase 3 Studies. *Rheumatol Ther*. 2018;5(2):567-82. doi: 10.1007/s40744-018-0131-5
16. Helliwell P, Coates LC, FitzGerald O, et al. Janus kinase inhibitor treatment that targets multiple domains of disease. *Arthritis Res Ther*. 2018 Oct 29;20(1):242. doi: 10.1186/s13075-018-1739-0
17. Papp KA, Menter MA, Abe M, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized, placebocontrolled, phase III trials. *Br J Dermatol*. 2015;173:949-61. doi: 10.1111/bjd.14018
18. Papp KA, Krueger JG, Feldman SR, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: longterm efficacy and safety results from 2 randomized phase-III studies and 1 open-label long-term extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):841-50. doi: 10.1016/j.jaad.2016.01.013
19. Feldman SR, Thaci D, Gooderham M, et al. Tofacitinib improves pruritus and health-related quality of life up to 52 weeks: results from 2 randomized phase III trials in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(6):1162-70.e1163. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.040
20. Berekmeri A, Mahmood F, Wittmann M, Helliwell P. Tofacitinib for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(9):719-30. doi: 10.1080/1744666X.2018.1512404
21. Bachelez H, van de Kerkhof PC, Strohal R, et al. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;386(9993):552-61. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62113-9
22. Nash P, Coates LC, Kivitz AJ, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, up to 24 months in patients with active psoriatic arthritis: interim data from OPAL BALANCE, an open-label, long-term extension study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:682. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.1414
23. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2019;71(1):5-32. doi: 10.1002/art.40726
24. Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):48-53. doi: 10.1136/ard.2008.102053
25. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(1):8-16. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16 [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8-16. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16 (In Russ.)].
26. Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ. Результаты изучения клинической эффективности и безопасности тофацитиниба в лечении псориатического артрита. *Современная ревматология*. 2019;13(2):112-8. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-112-118 [Korotaeva TV, Loginova EYu. Results of studying the clinical efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of psoriatic arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):112-8. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-112-118 (In Russ.)].
27. Strand V, de Vlam K, Covarrubias-Cobos JA, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from OPAL Broaden – a phase III study of active psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to conventional synthetic diseasemodifying antirheumatic drugs. *RMD Open*. 2019;5(1):e000806. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000806
28. Baumrin E, van Voorhees A, Garg A. A systematic review of herpes zoster incidence and consensus recommendations on vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis or psoriatic arthritis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(1):102-10. doi: 10.1016/j.jaad.2019.03.017
29. Huang F, Luo ZC. Adverse drug events associated with 5 mg versus 10 mg Tofacitinib (Janus kinase inhibitor) twice daily for the treatment of autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol*. 2019;38(2):523-34. doi:10.1007/s10067-018-4299-4

Логинова Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-6875-4552>

Корсакова Ю.Л. <https://orcid.org/0000-0001-5968-2403>

Губарь Е.Е. <https://orcid.org/0000-0001-5015-7143>

Карпова П.Л. <https://orcid.org/0000-0002-2704-1027>

Коротаева Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>

Минеральная плотность кости и состояние сосудистой стенки в зависимости от биохимических маркеров воспаления у женщин в постменопаузе

Скрипникова И.А., Алиханова Н.А., Колчина М.А., Косматова О.В.,
Новиков В.Е., Выгодин В.А., Драпкина О.М.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия
101000, Москва, Петроверигский пер., 10

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
10, Petroverigsky Per., Moscow 101000

Контакты:
Ирина Анатольевна Скрипникова;
ISkripnikova@gnicpm.ru

Contact:
Irina Skripnikova;
ISkripnikova@gnicpm.ru

Поступила 11.03.2020

Цель исследования — изучить корреляцию костной массы, параметров сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза с биохимическими маркерами воспаления у женщин в постменопаузе.

Материал и методы. В одномоментное исследование включены 98 пациенток в возрасте 45–82 лет, наблюдавшихся амбулаторно и подписавших информированное согласие. В исследование не включали пациенток с любыми клиническими проявлениями атеросклероза, злокачественными новообразованиями, с заболеваниями, вызывающими вторичный остеопороз, наличием симптомов острых бактериальных или вирусных инфекций и обострения хронических болезней, принимающих препараты, влияющие на костный обмен и на показатели сосудистой жесткости. Уровень С-реактивного белка (СРБ) определяли высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом с применением карбоксилированных полистироловых частиц. Концентрацию интерлейкина 6 (ИЛ6) измеряли с помощью иммуноферментного анализа. Толщина комплекса интима–медиа (КИМ), наличие и количество атеросклеротических бляшек (АБ) исследовались с помощью дуплексного сканирования. Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), индекс аугментации (ИА) измеряли методом аппланационной тонометрии (SphygmoCor, AtCor Medical Pty. Ltd., Австралия). Минеральную плотность кости (МПК) позвоночника и проксимального отдела бедра измеряли с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

Результаты и обсуждение. Отмечены повышение параметров сосудистой ригидности, субклинического атеросклероза, уровня СРБ и снижение костной массы с увеличением продолжительности менопаузы. Показатели сосудистой жесткости, включая толщину КИМ ($r=0,26$; $p<0,05$), ИА ($r=0,25$; $p<0,05$), наличие АБ ($r=0,24$; $p<0,05$), СРПВ ($r=0,23$; $p<0,05$), прямо коррелируют с уровнем СРБ. А между МПК L_{1-IV} и СРБ обнаружена отрицательная корреляция ($r=-0,31$; $p<0,05$). Вероятность обнаружения утолщения КИМ при высоком уровне СРБ увеличивалась в 2,64 раза, АБ — в 3,18 раза, а низкой МПК — в 2,4 раза. Ассоциации костной массы, показателей субклинического атеросклероза и сосудистой жесткости с ИЛ6 не выявлено.

Заключение. Снижение костной массы и развитие остеопороза у женщин в постменопаузе ассоциировались с повышением сосудистой жесткости и наличием признаков субклинического атеросклероза, а также с высоким уровнем СРБ, что позволяет обсуждать общие механизмы развития остеопороза и атеросклероза, а также участие в них процессов хронического воспаления.

Ключевые слова: минеральная плотность кости; С-реактивный белок; интерлейкин 6; скорость распространения пульсовой волны; индекс аугментации; комплекс интима–медиа; постменопауза.

Для ссылки: Скрипникова ИА, Алиханова НА, Колчина МА и др. Минеральная плотность кости и состояние сосудистой стенки в зависимости от биохимических маркеров воспаления у женщин в постменопаузе. Научно-практическая ревматология. 2020;58(3):276–280.

RELATIONSHIP OF BONE MINERAL DENSITY AND VASCULAR WALL CONDITION
WITH BIOCHEMICAL MARKERS OF INFLAMMATION IN POSTMENOPAUSAL WOMEN
Skripnikova I.A., Alikhanova N.A., Kolchina M.A., Kosmatova O.V., Novikov V.E., Vygodin V. A., Drapkina O.M.

Objective: to investigate the correlation of bone mass, the parameters of vascular stiffness and subclinical atherosclerosis with biochemical markers of inflammation in postmenopausal women.

Subjects and methods. The cross-sectional investigation included 98 patients aged 45–82 years who were followed up in the outpatient setting and signed an informed consent. The investigation did not include patients with any clinical manifestations of atherosclerosis, malignant neoplasms, with diseases causing secondary osteoporosis, as well as with the presence of symptoms of acute bacterial or viral infections and an exacerbation of chronic diseases, who took drugs affecting bone metabolism and vascular stiffness. C-reactive protein (CRP) level was determined by a high-sensitive immunoturbidimetric assay using carboxylated polystyrene particles. interleukin (IL)-6 concentration was measured by an enzyme immunoassay. The intima-media thickness (IMT), the presence and number of atherosclerotic plaques (ASP) were studied with duplex scanning. Pulse wave velocity (PWV) and augmentation index (AI) were measured by applanation tonometry using a SphygmoCor device (AtCor Medical Pty. Ltd., Sydney, Australia). Lumbar spine and hip bone mineral density (BMD) was determined using dual energy X-ray absorptiometry.

Results and discussion. There was an increase in the parameters of vascular stiffness, subclinical atherosclerosis, and CRP level and a decrease in bone mass with a longer length of menopause. The vascular stiffness parameters, including IMT ($r=0.26$; $p<0.05$), AI ($r=0.25$; $p<0.05$), the presence of ASP ($r=0.24$; $p<0.05$), and PWV ($r=0.23$; $p<0.05$), directly correlated with CRP level. A negative correlation was found between L_{1-IV} BMD and CRP ($r=-0.31$; $p<0.05$). The probability of detecting increased IMT with a high CRP level was increased by 2.64 times, ASP by 3.18 times, and low BMD by 2.4 times. There was no association of bone mass, and the parameters of subclinical atherosclerosis and vascular stiffness with IL-6.

Conclusion. Lower bone mass and the development of osteoporosis in postmenopausal women were associated with increased vascular stiffness and the presence of signs of subclinical atherosclerosis, and with a high level of CRP, which allows one to discuss the common mechanisms for development of osteoporosis and atherosclerosis, as well as the involvement of chronic inflammation in them.

Keywords: bone mineral density; C-reactive protein; interleukin-6; pulse wave velocity; augmentation index; intima-media complex; postmenopause.
For reference: Skripnikova IA, Alikhanova NA, Kolchina MA, et al. Relationship of bone mineral density and vascular wall condition with biochemical markers of inflammation in postmenopausal women. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* = *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):276-280 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-276-280

В связи с увеличением продолжительности жизни в структуре причин преждевременной смертности у лиц пожилого возраста доминируют острые кардиоваскулярные события и последствия остеопоротических переломов. В свете последних исследований, свидетельствующих о недостаточной значимости уровня артериального давления (АД) и холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) для прогноза ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта, а также минеральной плотности кости (МПК) для оценки риска переломов, осуществляется поиск новых маркеров, воздействие на которые даст возможность снизить риски развития этих заболеваний. В то же время продолжают накапливаться данные, свидетельствующие о наличии патогенетической взаимосвязи между атеросклерозом и остеопорозом (ОП) [1]. В ряде исследований отмечено повышение риска ОП и связанных с ним переломов у пациентов с клиническими и субклиническими проявлениями атеросклероза, и наоборот, пациенты с ОП имели высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности от них, который увеличивался пропорционально тяжести ОП [2]. Некоторые исследователи рассматривают низкую МПК как независимый фактор риска атеросклероза коронарных артерий, ИБС и сердечно-сосудистых осложнений, наряду с высоким уровнем АД и повышением содержания ХС крови [3]. Выявлены ассоциации между суррогатными маркерами этих заболеваний — показателями субклинического атеросклероза, сосудистой жесткости и МПК [4, 5].

Наиболее явно связь между атеросклерозом и ОП прослеживается у женщин в позднем постменопаузальном периоде, когда риск этих заболеваний одновременно значительно возрастает. В отличие от женщин, у мужчин риск ССЗ повышается в среднем на 10 лет раньше, чем риск переломов.

Сходство патогенеза ОП и атеросклероза обусловлено наличием целого ряда общих биологических субстанций: белков, гормонов, среди которых важную роль играют медиаторы воспаления [6]. Известно, что воспалительный компонент сопровождает все этапы атеросклеротического поражения сосудов [7]. В его развитии принимают активное участие цитокины, которые в свою очередь стимулируют макрофаги, лимфоциты, усиливают пролиферацию и рост Т- и В-клеток. Данные экспериментальных исследований позволяют сформировать гипотезу, согласно которой при развитии заболеваний, связанных с дефицитом эстрогенов, провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин 6 (ИЛ6) и представители семейства фактора некроза опухоли α (ФНО α), способствуют снижению МПК. Эти иммунные факторы увеличивают пролиферацию, активность и выживаемость остеокластов и ингибируют функцию остеобластов [8]. Таким образом, цитокины могут играть важную роль в развитии как атеросклеротического поражения сосудистой стенки, так и ОП.

Учитывая бессимптомное поначалу течение заболеваний и развитие серьезных осложнений, выявление ранних и, возможно, общих модифицируемых факторов риска ССЗ, обусловленных атеросклерозом, и ОП, помимо гипотестрогении, являются приоритетными направлениями в профилактике этих заболеваний. Участие маркеров воспаления в обоих процессах может повлиять на вектор терапевтических мероприятий и мер по предупреждению развития атеросклероза и ОП.

Цель исследования — изучить ассоциацию костной массы, параметров сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза с биохимическими маркерами воспаления у женщин в постменопаузе.

Материал и методы

В одномоментное исследование, проводившееся на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, включено 98 пациенток в возрасте от 45 до 82 лет, наблюдавшихся амбулаторно и подписавших информированное согласие.

Критерием включения считалось наличие менопаузы ≥ 1 года. В исследование не включались пациентки с любыми клиническими проявлениями атеросклероза, злокачественными новообразованиями, с заболеваниями, вызывающими вторичный ОП, принимающие препараты, влияющие на костный обмен и на показатели сосудистой жесткости: антиостеопоротические средства, глюкокортикоиды, гиполипидемические средства, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, тиазидные и петлевые диуретики. Критериями невключения также были наличие симптомов острых бактериальных или вирусных инфекций и обострения хронических болезней. Всем женщинам проводили клинико-инструментальное и биохимическое обследование в амбулаторных условиях.

Уровень С-реактивного белка (СРБ) определяли высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом с применением карбоксилированных полистироловых частиц. Концентрацию ИЛ6 измеряли с помощью иммуноферментного анализа (eBioscience, an Affymetrix Company, Австрия).

Исследование МПК проводилось методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии аппаратом Hologic (Delphi W; Hologic Inc., США) в поясничных позвонках (L_{1-IV}) и проксимальном отделе бедренной кости (ПОБ). Показатели МПК оценивались как в абсолютных значениях (г/см³), так и в величинах стандартного отклонения (SD) от пика костной массы (Т-критерий). Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения за остеопению принимался уровень Т-критерия от -1 до -2,5 SD, за остеопороз — Т-критерий -2,5 SD и ниже.

Толщина комплекса интима-медиа (КИМ), наличие и количество атеросклеротических бляшек (АБ) исследо-

вались с помощью дуплексного сканирования. Значения $>0,9$ мм принимались за повышение толщины КИМ. Толщина КИМ $>1,5$ мм или локальное утолщение на $0,5$ мм по сравнению с таковой в прилежащих участках сонной артерии свидетельствовали о наличии АБ.

Оценка скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), индекса аугментации (ИА) проводилась методом апplanationной тонометрии (SphygmoCor, AtCor Medical Pty. Ltd., Австралия). СРПВ ≥ 10 м/с считали патологической. ИА считался нормальным при отрицательном его значении, положительный ИА свидетельствовал о повышенной жесткости. Был выбран медианный порог ИА ($>20\%$).

Для оценки суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР) в течение ближайших 10 лет применялась электронная версия шкалы SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) для стран с высоким риском ССЗ. Риск $<1\%$ считается низким, $>1\%$ и $<5\%$ — умеренным, $>5\%$ и $<10\%$ — высоким, $>10\%$ — очень высоким.

С помощью электронной версии калькулятора FRAX проведена оценка 10-летней вероятности развития перелома (в свободном доступе на сайте Шеффилдского Университета — <http://www.shef.ac.uk/FRAX>). С января 2012 г. используется российская модель FRAX®, созданная на основе эпидемиологических данных о переломах ПОВ и ожидаемой продолжительности жизни после перелома.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System; SAS Institute Inc., США). Определялась правильность распределения количественных показателей в исследуемой группе пациентов. Количественные показатели представлены в виде средних величин (M) $\pm$ SD. При анализе межгрупповых различий, измеренных по интервальной шкале, рассчитывали значения t -критерия Стьюдента для независимых выборок по соответствующим формулам в различных модификациях. Кроме коэффициентов линейной корреляции Пирсона рассчитывали также ранговые корреляции по Спирмену. Достоверность различий между показателями оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона, коэффициентов сопряженности Крамера и др. Для оценки отношения шансов использовалось регрессионное моделирование с расчетом многомерных пошаговых регрессий.

Результаты

Средний возраст пациенток составил $58 \pm 0,8$ года, средняя продолжительность постменопаузального периода — $9,3 \pm 0,8$ года. У всех пациенток оценивались факторы ССР. Избыточная масса тела отмечалась у 56 (57%) пациенток, ожирение — у 21 (22%). Артериальная гипертензия 1-й степени была выявлена у 27 (28%) женщин, не принимавших регулярно гипотензивные препараты. У 16 (16%) пациенток присутствовал фактор курения. Повышенный уровень общего ХС (ОХС) обнаружен у 69 (71%) женщин, ХС ЛПНП — у 78 (74%), триглицеридов (ТГ) — у 13 (13%), низкий уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) — у 32 (30%). Таким образом, дислипидемия была выявлена у 75 (76,5%), умеренная гипергликемия натощак — у 11 (11%), повышение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) — у 2 (2,5%) женщин.

Средние значения исследуемых показателей представлены в табл. 1.

Продолжительность постменопаузального периода <5 лет была у 39 (40%), от 5 до 10 лет — у 26 (27%), >10 лет — у 33 (33%) женщин. С увеличением продолжительности менопаузы независимо от возраста отмечалось постепенное повышение показателей жесткости (СРПВ, ИА), толщины КИМ, уровней маркеров воспаления (СРБ, ИЛ6), увеличение количества АБ и снижение МПК во всех исследованных отделах скелета.

В общей группе ОП был диагностирован у 24 (25%) пациенток, остеопения — у 35 (36%), нормальный уровень МПК — у 39 (39%).

Установлено, что повышенная жесткость артериальной стенки у женщин с ОП ассоциирована с более высоким уровнем ОХС и ХС ЛПНП, чем у лиц с нормальной МПК: $6,3 \pm 1,3$ vs $5,6 \pm 0,9$ ммоль/л ($p < 0,05$) и $4,3 \pm 0,3$ vs $3,8 \pm 0,9$ ммоль/л ($p < 0,05$) соответственно. Уровень ТГ и аполипопротеина В был несколько выше у пациенток с ОП, но эти различия не достигали статистической значимости.

Повышенные СРПВ и ИА у женщин с ОП сопряжены с проявлениями хронического воспаления артериальной стенки, что включая более высокую концентрацию СРБ ($4,0$ vs $2,4$ мг/л; $p < 0,05$) и ИЛ6 ($6,9$ vs $4,8$ пг/мл; $p < 0,05$) в сравнении с женщинами, имеющими нормальную костную массу (табл. 2).

Уровень СРБ коррелировал с показателями сосудистой жесткости, включая толщину КИМ ($r = 0,26$; $p < 0,05$), ИА ($r = 0,25$; $p < 0,05$), наличие АБ ($r = 0,24$; $p < 0,05$), СРПВ ($r = 0,23$; $p < 0,05$). Вероятность выявления утолщенной КИМ увеличивалась в 2,64 раза, а АБ — в 3,18 раза [95% доверительный интервал (ДИ) 1,36–7,42].

Между МПК L_{1-IV} и СРБ обнаружена отрицательная корреляция ($r = -0,31$; $p < 0,05$). Вероятность выявления низкой МПК при высоком уровне СРБ повышалась в 2,4 раза (95% ДИ 1,21–6,32). Ассоциации костной массы, показателей субклинического атеросклероза и сосудистой жесткости с ИЛ6 не выявлено.

Следует отметить, что ассоциаций ССР (SCORE) и 10-летнего риска остеопоротических переломов (FRAX) с маркерами воспаления не обнаружено.

Обсуждение

Результаты данного исследования подтверждают связь параметров сосудистой жесткости, субклинического атеросклероза и МПК с длительностью постменопаузального периода. С нарастанием продолжительно-

Таблица 1 Клинико-инструментальная характеристика пациенток ($n=98$), $M \pm SD$

Параметры	Значения
СРПВ, м/с	$11,4 \pm 0,2$
ИА, %	$27,8 \pm 0,9$
Толщина КИМ, мм	$0,75 \pm 0,01$
МПК L_{1-IV} , г/см ²	$0,910 \pm 0,012$
МПК шейки бедра, г/см ²	$0,743 \pm 0,015$
МПК ПОВ, г/см ²	$0,893 \pm 0,013$
ИЛ6, пг/мл	$4,8 \pm 9,6$
СРБ, мг/л	$4,02 \pm 5,60$

Таблица 2 Сравнительная характеристика исследуемых параметров в зависимости от состояния костной массы, $M \pm SD$

Показатели	Норма (I; n=39)	Остеопения (II; n=35)	ОП (III; n=24)	p
СРБ, мг/л	2,4±1,3	2,8±0,3	4,0±1,2	$p_{I-II} - n/3$; $p_{I-III} < 0,01$
ИЛ6, пг/мл	4,8±1,5	6,1±2	6,9±1,3	$p_{I-II} - n/3$; $p_{I-III} - n/3$
ИА, %	23,5±10,5	30,3±8,6	31,5±7,9	$p_{I-II} < 0,05$; $p_{I-III} < 0,01$
СРПВ, м/с	10,5±0,3	11,8±0,5	11,9±0,4	$p_{I-II} - n/3$; $p_{I-III} < 0,05$
Толщина КИМ, мм	0,72±0,15	0,78±0,17	0,83±0,17	$p_{I-II} - n/3$; $p_{I-III} < 0,05$
Количество АБ (доля пациентов с АБ, %)	0,82±1,12 (46)	1,76±1,50 (64)	2,26±1,40 (94)	$p_{I-II} - n/3$; $p_{I-III} < 0,05$; ($p_{I-II} - n/3$; $p_{I-III} < 0,05$)

Примечание. $n/3$ – различия незначимы.

сти постменопаузы отмечались постепенное увеличение показателей жесткости (СРПВ, ИА), толщины КИМ, количества АБ и потеря костной массы независимо от возраста. Максимальные показатели сосудистой жесткости и наиболее низкая МПК были выявлены после 10 лет менопаузы. Полученные данные подтверждают развитие ССЗ и ОП у женщин в поздней менопаузе и связь с гипострогией. Уровни маркеров воспаления СРБ и ИЛ6 также были значимо выше у женщин с более чем 10-летним периодом постменопаузы, по сравнению с первым пятилетием. Эти наблюдения подтверждаются и другими исследованиями, в которых показана роль дефицита эстрогенов в модуляции активности провоспалительных цитокинов [9]. Обсуждается, что у женщин, имеющих генетические или средовые факторы риска, могут развиваться или прогрессировать ССЗ и ОП, стимулируемые системными изменениями в балансе провоспалительных цитокинов. Большинство влияний эстрогенов на не репродуктивные органы и ткани связаны с негеномным механизмом и включают антагонистические эффекты активированных эстрогенных рецепторов на факторы транскрипции провоспаления, усиление активности оксида азота, прямые антиокислительные эффекты и вторичное влияние на иммунную систему.

В настоящем исследовании обнаружена ассоциация между МПК позвоночника и СРБ, а связь между ИЛ6 и МПК оставалась на уровне тенденций. В проспективном исследовании, выполненном в Австралии у женщин более пожилого возраста (средний возраст – 63 года), была обнаружена значимая отрицательная корреляция СРБ и ИЛ6 с показателями МПК не только позвоночника и ПОБ, но и всего тела [10]. В другом исследовании показано, что при повышении уровня ИЛ6 потеря МПК через 1 год в позвоночнике, ПОБ и во всем теле была достоверно больше, чем при нормальных значениях этого показателя [11]. В более ранних исследованиях СРБ позиционировался как предиктор остеопоротических переломов у пожилых женщин [12], а высокий уровень ИЛ6 ассоциировался с повышением риска переломов у женщин и мужчин [13]. В то же время достоверная отрицательная ассоциация СРБ с МПК всего тела

была доказана в когорте молодых женщин, в отличие от мужчин [14]. А в одном исследовании были получены противоречивые данные о низком уровне СРБ у лиц с ОП по сравнению с остеопенией, в то время как высокий уровень ИЛ6 ассоциировался с низкой костной массой только в ПОБ [15].

Результаты современных научных исследований показывают, что медиаторы воспаления играют заметную роль в развитии атеросклероза [16, 17]. В нашей работе была отмечена прямая корреляционная связь СРБ со всеми исследованными показателями сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза, что согласуется с данными других авторов, которые показали, что уровень СРБ не только коррелировал

с толщиной КИМ, но и являлся фактором риска ишемического инсульта, независимо от степени выраженности атеросклероза [18]. Связь ИЛ6 с МПК и показателями сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза не была значимой, возможно, из-за небольшого числа наблюдений. В исследовании М. Cesari и соавт. [19], в котором оценивались показатели СРБ, ИЛ6 и ФНО α у 2225 пожилых людей (70–79 лет) без ССЗ с поправкой на разные факторы, уровень ИЛ6 был связан со всеми изучавшимися неблагоприятными исходами (новые эпизоды заболеваний сердца, цереброваскулярных событий и хронической сердечной недостаточности), ФНО α – с ИБС и внезапной остановкой сердца, а СРБ – только с остановкой сердца.

Заключение

Снижение костной массы и повышение сосудистой жесткости с наличием признаков субклинического атеросклероза у женщин в постменопаузе сопровождалось повышенным уровнем СРБ, что позволяет обсуждать как общие механизмы развития ОП и атеросклероза, так и участие в них процессов хронического воспаления. Наличие повышенного уровня СРБ у женщин в постменопаузе в отсутствие острых и обострения хронических заболеваний может свидетельствовать о повышенном риске развития метаболических эффектов со стороны костной и сердечно-сосудистой систем. Понимание общих механизмов и сроков развития этих заболеваний может способствовать открытию новых путей профилактики и воздействия на модифицируемые факторы уже в ранней менопаузе.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Laroche M, Pecourneau V, Blain H, et al. Osteoporosis and ischemic cardiovascular disease. *Joint Bone Spine*. 2017;84(4):427-32. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.022
2. Caffarelli C, Montagnani A, Nuti R, et al. Bisphosphonates, atherosclerosis and vascular calcification: update and systematic review of clinical studies. *Clin Interv Aging*. 2017;30:1819-28. doi: 10.2147/CIA.S138002
3. Marcovitz PA, Tran HH, Franklin BA, et al. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2005;96(8):1059-63. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.06.034
4. Hyder JA, Allison MA, Wong N, et al. Association of coronary artery and aortic calcium with lumbar bone density: the MESA Abdominal aortic Calcium Study. *Am J Epidemiol*. 2009;169:186-94. doi: 10.1093/aje/kwn303
5. Скрипникова ИА, Алиханова НА, Ткачева ОН и др. Ассоциация параметров сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза с костной массой у женщин в постменопаузе. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):51-6. doi: 10.15829/1728-8800-2016-2-51-56 [Skripnikova IA, Alikhanova NA, Tkacheva ON, et al. Association of vessel stiffness parameters and subclinical atherosclerosis and mass of bone tissue in postmenopausal women. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):51-6. doi: 10.15829/1728-8800-2016-2-51-56 (In Russ.)].
6. Pestka S, Krause CD, Sarkar D, et al. IL-10 and related cytokines and receptors. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:929-79. doi: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104622
7. Ramos AM, Pellanda LC, Gus I, et al. Inflammatory markers of cardiovascular disease in the elderly. *Arq Bras Cardiol*. 2009 Mar;92(3):221-8. doi: 10.1590/s0066-782x2009000300012
8. Clowes JA, Rigs BL, Khosla S. The role of immune system in the pathophysiology of osteoporosis. *Immunol Rev*. 2005;208:207-27. doi: 10.1111/j.0105-2896.2005.00334.x
9. Pfeilschifter J, Köditz R, Pfohl M, et al. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocrine Rev*. 2009;23:90-119. doi: 10.1210/edrv.23.1.0456
10. Ding C, Parameswaren V, Udayan R, et al. Circulating levels of inflammatory markers predict change in bone mineral density and resorption in older Adults: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1952-8. doi: 10.1210/jc.2007-2325
11. Gertz ER, Silverman NE, Wise KS, et al. Contribution of serum inflammatory markers to changes in bone mineral content and density in postmenopausal women: a 1-year investigation. *J Clin Densitom*. 2010 Jul-Sep;13(3):277-82. doi: 10.1016/j.jocd.2010.04.000
12. Pasco JA, Kotowich MA, Henry MJ, et al. High-sensitivity C-reactive protein and fracture risk in elderly women. *JAMA*. 2006;296:2495-501. doi: 10.1001/jama.296.11.1353
13. Cayley JA, Danielson ME, Boudreau RM, et al. Inflammatory markers and incident fracture risk in older men and women: the health aging and body composition study. *J Bone Miner Res*. 2007;22:1088-95. doi: 10.1359/jbmr.070409
14. Meneses AM, Oliveira PD, Goncalves H, et al. Are cytokines (IL6, CRP and adiponectin) associated with bone mineral density in a young adult cohort? *BMC Musculoskelet Disord*. 2018;19:427-39. doi: 10.1186/s12891-018-2357-3
15. Ilesanmi-Oyelere BL, Schollum L, Kuhn-Sherlok B, et al. Inflammatory markers and bone health in postmenopausal women: a cross-sectional overview. *Immun Ageing*. 2019;16:15. doi: 10.1186/s12979-019-0155
16. Hansen GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1876-90. doi: 10.1161/01.atv.9.5.567
17. Von der Thüsen JH, Kuiper J, van Berrel TJC, et al. Interleukins in atherosclerosis: molecular pathways and therapeutic potential. *Pharmacol Rev*. 2003;55(1):133-66. doi: 10.1124/pr.55.1.5
18. Cao JJ, Thach C, Manolio TA, et al. C-reactive protein, carotid intima-media thickness and incidence of ischemic stroke in the elderly. *Circulation*. 2003;108:166-70. doi: 10.1161/01.CIR.0000079160.07364.6A
19. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation*. 2003;108:2317-22. doi: 10.1161/01.CIR.0000097109.90783.FC

Скрипникова ИА. <https://orcid.org/0000-0002-1763-0725>

Алиханова НА. <https://orcid.org/0000-0001-7426-7179>

Колчина МА. <https://orcid.org/0000-0002-8164-8946>

Косматова ОВ. <https://orcid.org/0000-0001-7036-4756>

Новиков ВЕ. <https://orcid.org/0000-0003-0364-0831>

Выгодин ВА. <https://orcid.org/0000-0003-0615-4548>

Драпкина ОМ. <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

Связь аллельного полиморфизма rs4537545 (C>T) гена *IL6R* с развитием ревматоидного артрита

Топчиева Л.В.¹, Малышева И.Е.¹, Балан О.В.¹, Марусенко И.М.², Барышева О.Ю.²

¹Институт биологии – обособленное подразделение ФГБУН ФИЦ «Карельский научный центр Российской академии наук» Минобрнауки России, Петрозаводск, Россия; ²ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» Минобрнауки России, Петрозаводск, Россия
¹185910, Петрозаводск, ул. Пушкинская, 11;
²185910, Петрозаводск, просп. Ленина, 33

¹Institute of Biology (Separate Subdivision), Karelian Research Center, Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russia;
²Petrozavodsk State University, Ministry of Education and Science of Russia, Petrozavodsk, Russia
¹11, Pushkinskaya St., Petrozavodsk 185910;
²33, Lenin Prospect, Petrozavodsk 185910

Контакты:
Людмила Владимировна Топчиева;
topchieva67@mail.ru

Contact:
Lyudmila Topchieva;
topchieva67@mail.ru

Поступила 19.08.2019

Цель исследования — анализ ассоциации полиморфного маркера rs4537545 (C>T) гена *IL6R* с развитием ревматоидного артрита (РА) у населения Республики Карелия.

Материал и методы. В исследование включено 190 образцов ДНК, выделенной из цельной крови здоровых людей, и 158 образцов от пациентов с РА. Генотипирование проводили с помощью анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР). Уровень экспрессии генов *IL6* и *IL6R* в лейкоцитах периферической крови (ЛПК) здоровых людей оценивали с помощью ПЦР в режиме реального времени. Содержание интерлейкина 6 (ИЛ6) в плазме крови здоровых доноров измеряли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА).

Результаты и обсуждение. Обнаружена ассоциация полиморфного маркера rs4537545 (C>T) гена *IL6R* с развитием РА у населения Республики Карелия. У лиц, имеющих в генотипе аллель Т по rs4537545, риск развития РА в 2,1 раза выше, чем у носителей аллеля С (отношение шансов 2,103; 95% доверительный интервал 1,032–4,287). Обнаружено влияние генотипов по указанному маркеру на уровень экспрессии гена *IL6R* в ЛПК и содержание ИЛ6 в плазме крови здоровых доноров.

Заключение. Полиморфный маркер rs4537545 (C>T) гена *IL6R* вовлечен в генетическую предрасположенность людей к развитию РА через модулирование уровня транскрипционной активности гена *IL6R* и содержания ИЛ6.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; аллельный полиморфизм; ген *IL6R*; интерлейкин 6, ген *IL6*.

Для ссылки: Топчиева ЛВ, Малышева ИЕ, Балан ОВ и др. Связь аллельного полиморфизма rs4537545 (C>T) гена *IL6R* с развитием ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2020;58(3):281–285.

ASSOCIATION OF rs4537545 (C>T) ALLELE POLYMORPHISM IN THE *IL6R* GENE WITH THE DEVELOPMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Topchieva L.V.¹, Malysheva I.E.¹, Balan O.V.¹, Marusenko I.M.², Barysheva O.Yu.²

Objective: to analyze the association of the polymorphic marker rs4537545 (C>T) in the *IL6R* gene with the development of rheumatoid arthritis (RA) in the population of the Republic of Karelia.

Subjects and methods. The investigation included 190 samples of DNA extracted from the whole blood of healthy individuals and 158 samples from patients with RA. Genotyping was performed using a polymerase chain reaction (PCR)-restriction fragment length polymorphism analysis. The expression level of *IL6* and *IL6R* genes in peripheral blood leukocytes (PBLs) from healthy individuals was assessed by real-time PCR. The plasma content of interleukin-6 (IL-6) in healthy donors was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results and discussion. An association of the polymorphic marker rs4537545 (C>T) in the *IL6R* gene with the development of rheumatoid arthritis was found in the population of the Republic of Karelia. The risk of RA in the persons carrying the T-allele of rs4537545 in the genotypes was 2.1 times higher than that in the C-allele carriers (odds ratio (OR), 2.103; 95% confidence interval, 1.032–4.287). The genotypes were ascertained to have an effect on the level of *IL6R* gene in PBL and on the plasma content of IL-6 in the healthy donors.

Conclusion. The polymorphic marker rs4537545 (C>T) in the *IL6R* gene is involved in the genetic predisposition of humans to RA development through modulation of the level of transcriptional activity of the *IL6R* gene and the content of IL-6.

Keywords: rheumatoid arthritis; allelic polymorphism; *IL6R* gene; interleukin-6; *IL-6* gene.

For reference: Topchieva LV, Malysheva IE, Balan OV, et al. Association of rs4537545 (C>T) allele polymorphism in the *IL6R* gene with the development of rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(3):281–285 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-281-285

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое системное аутоиммунное заболевание неясной этиологии, характеризующееся поражением суставов в виде симметричного эрозивного артрита [1].

В патогенезе РА участвуют как генетические факторы, так и факторы среды. По некоторым оценкам, генетическая составляющая РА достигает 60%, что указывает на значительную роль наследственности в развитии данного заболевания [2]. Согласно результатам метаанализа, проведенного на основании полногеномных исследований, общее коли-

чество локусов, ассоциированных с риском развития РА, — более 100 [3], причем 97% из них представляют собой некодирующие области генов.

Выбор генов-кандидатов для оценки вклада наследственных факторов в развитие мультифакторных заболеваний часто основывается на вероятных механизмах их патогенеза. У больных РА изменяется баланс противо- и провоспалительных цитокинов в сторону повышения содержания последних в крови и синовиальной жидкости [4], причем уровень провоспалительных цито-

кинов может коррелировать с тяжестью заболевания. и, что важно, их соотношение может меняться в зависимости от стадии развития патологического процесса [5]. Тем не менее повышение уровней некоторых цитокинов в крови зачастую можно наблюдать на преклинической стадии данного заболевания [6]. Значительная вариабельность в содержании провоспалительных белков может определяться аллельными вариантами кодирующих их генов. В связи с этим среди генов-кандидатов, полиморфные варианты которых вовлечены в этиологию и патогенез РА, могут быть гены, кодирующие провоспалительные белки и рецепторы к ним. Действительно, для ряда полиморфных вариантов этих генов, например *IL6*, установлена ассоциация их носительства с риском развития РА [7].

В патогенезе этого воспалительного заболевания значительную роль играет интерлейкин 6 (ИЛ6), опосредующий синтез некоторых белков острой фазы, таких как С-реактивный белок и сывороточный амилоид А. Доказательства вовлечения ИЛ6 в патогенез РА были получены в исследованиях с использованием ИЛ6-дефицитных мышей, у которых наблюдали либо задержку развития collagen-индуцированного артрита, либо меньшую выраженность его признаков по сравнению с животными дикого типа [8]. При РА ИЛ6 способствует хронизации процесса, стимулируя остеокластогенез, рост и пролиферацию клеток паннуса, деструкцию костной и хрящевой ткани [9]. ИЛ6 регулирует трансформацию В-лимфоцитов в плазматические клетки, стимулирует образование ревматоидного фактора, индуцирует гипергаммаглобулинемию [10]. Данный цитокин проявляет свои эффекты, как только он связывается с рецепторным комплексом, образованным лиганд-связывающей цепью рецептора ИЛ6 (ИЛ6Р) α (CD126) и β -субъединицей, передающей сигнал, GP130 (CD130) [9]. Важно, что мембраносвязанная форма этого рецептора присутствует только в гепатоцитах, лейкоцитах, мегакариоцитах и опосредует классический тип трансдукции сигнала от ИЛ6. В других типах клеток эффект этого цитокина реализуется через трансигнальный путь, в котором растворимая форма ИЛ6Р (рИЛ6Р) связывается с ИЛ6, а затем с GP130 [9]. Считается, что связывание ИЛ6 с рИЛ6Р продлевает полупериод его жизни, таким образом повышая биодоступность [11]. В условиях воспаления, в том числе и при РА, наблюдается увеличение содержания рИЛ6Р в плазме крови и других тканях, что связано в первую очередь с усилением активности металлопротеиназ и «шеддингом» рецепторов. Таким образом, при воспалении усиливается роль трансигнального пути в реализации биологических функций этого цитокина. На соотношение мембраносвязанных и растворимых форм рецепторов влияют мутации, расположенные как в транслируемой (например, rs2228145), так и в нетранслируемой (rs4537545) части гена *IL6R* [12]. На основании этого можно предположить, что аллельный полиморфизм гена *IL6R* должен вносить значительный вклад в этиологию и патогенез РА. Однако данные о связи носительства полиморфных вариантов этого гена с развитием РА еще малочисленны. Для исследования выбран полиморфный маркер rs4537545. Ранее показано неравновесное сцепление локусов rs2228145 и rs4537545 [12]. Однако выяснилось, что носительство аллеля Т по rs4537545 определяет 20% вариабельности содержания

рИЛ6Р [12]. В связи с этим нами проанализирована связь полиморфного маркера rs4537545 (C>T) гена *IL6R* с развитием РА у населения Республики Карелия. Для исследования возможных механизмов влияния указанного полиморфного маркера на генетическую предрасположенность людей к РА изучены уровень ИЛ6 и содержание мРНК генов *IL6* и *IL6R* у носителей разных аллельных вариантов по rs4537545.

Материал и методы

Для генотипирования доноров русской национальности использовано 348 образцов ДНК, включая 190 образцов из контрольной группы (средний возраст — $48,0 \pm 1,0$ года) и 158 образцов из группы пациентов с РА (средний возраст — $50,15 \pm 1,27$ года). Диагноз РА устанавливался в ревматологическом отделении Республиканской больницы им. В.А. Баранова на основании критериев Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. Для оценки активности заболевания использовали индекс DAS28 (Disease Activity Score). Среди испытуемых с диагнозом РА были пациенты до назначения лекарственной терапии, а также получающие метотрексат в сочетании с фолиевой кислотой, нестероидными противовоспалительными препаратами или глюкокортикоидами. Все больные РА до назначения терапии имели умеренную активность РА (DAS28 — $3,2-5,1$). У больных, получающих терапию, была умеренная (DAS28 — $3,2-5,1$) или высокая активность (DAS28 $>5,1$). Средняя длительность заболевания — $8,4 \pm 4,3$ года. Обследование доноров, включенных в дальнейшем в контрольную группу, также проводилось врачами Республиканской больницы им. В.А. Баранова.

Критерии включения, общие для доноров изучаемых групп: наличие информированного согласия, проживание в Республике Карелия.

Критерии исключения, общие для доноров изучаемых групп: перенесенные в последний месяц инфекционно-воспалительные заболевания, беременность и лактация, курение, сахарный диабет, индекс массы тела ≥ 30 кг/м².

ДНК выделяли из периферической крови на микролонках с помощью набора «К-Сорб» («Синтол», Россия). Качество и количество ДНК определяли спектрофотометрически на приборе SmartSpec (Bio-Rad, США). Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции — полиморфизма длин рестриционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ; табл. 1). После рестрикции фрагменты ДНК разделяли в 1,5% агарозном геле, используя трис-ацетатный буфер. Для определения уровня транскриптов генов *IL6* и *IL6R* использованы 34 образца крови здоровых доноров, подобранных по принципу случайной выборки (средний возраст — $35,7 \pm 5,3$ года). Тотальную РНК выделяли из лейкоцитов периферической крови (ЛПК) с помощью набора Extract RNA («Евроген», Россия). Количество тотальной РНК определяли спектрофотометрически на приборе SmartSpecPlus (Bio-Rad, США). Качество тотальной РНК определяли с помощью электрофореза в 1% агарозном геле. Тотальную РНК обрабатывали ДНКазой (1 ед. а.) («СибЭнзим», Россия). Для синтеза первой цепи использовали набор MMLV RT kit («Евроген», Россия). Количество и качество выделенной кДНК определяли спектрофотометрически на приборе

SmartSpecPlus (Bio-Rad, США). Уровень экспрессии гена *IL6R* оценивали с помощью ПЦР в режиме реального времени на приборе iCycler с оптической приставкой iQ5 (Bio-Rad, США), используя набор Screen-Mix SYBRGreen («Евроген», Россия). В качестве референсных генов использовали гены *18S rRNA* и *GAPDH*. Характеристика праймеров и длина ПЦР продукта представлены в табл. 1. Праймеры синтезированы в фирме «Синтол» (Россия). Для дизайна праймеров использована программа Beacon Designer 5.0. Специфичность продуктов амплификации проверяли плавлением ПЦР фрагментов. Эффективность ПЦР (98%) оценивали по стандартной кривой.

Уровень транскриптов генов вычисляли по формуле:

$$2^{-\Delta C_t}$$

где $\Delta C_t = \Delta C_t$ тестового гена – C_t референсного гена.

Каждую ПЦР проводили не менее трех раз.

У тех же индивидов, у которых определяли уровень транскриптов генов *IL6* и *IL6R*, измеряли содержание ИЛ6 в плазме крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы «ИЛ-6-ИФА-Бест» («Вектор-Бест», Россия). Забор крови для ИФА проводился натощак. На проведение исследований полу-

чено согласие Комитета по медицинской этике Минздравсоцразвития Республики Карелия и Петрозаводского государственного университета (протокол №39 от 15 ноября 2017 г.).

Статистическую обработку данных проводили в программе Statgraphics 2.1. Достоверность различий частот аллелей и генотипов в группах оценивали с помощью критерия χ^2 . Для проверки гипотезы о принадлежности анализируемых значений закону нормального распределения использовали критерий Колмогорова–Смирнова (Dn). Распределение изучаемых показателей не соответствует нормальному (Dn=0,46, p=0,000001; Dn=0,27, p=0,0018; Dn=0,243, p=0,0011 соответственно для содержания ИЛ6, мРНК *IL6* и *IL6R*). Для анализа достоверности различий показателей между группами был использован непараметрический критерий U Уилкоксона–Манна–Уитни. Для оценки влияния генотипов на содержание ИЛ6 и уровень мРНК генов *IL6* и *IL6R* использован дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса. Для оценки риска развития РА рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Различия считались значимыми при p<0,05.

Исследования выполнены в рамках госзадания (тема 0218-2019-0077) на научном оборудовании Центра коллективного пользования Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук».

Результаты

В исследуемых группах проводился тест на соответствие распределения равновесию Харди–Вайнберга. В контрольной группе и группе пациентов с РА отклонения частот генотипов по rs4537545 (C>T) от равновесия Харди–Вайнберга не выявлено.

Распределение частот аллелей и генотипов по rs4537545 (C>T) гена *IL6R* различалось в группах здоровых людей и больных РА (табл. 2). Встречаемость аллеля Т и генотипа ТТ при РА выше, чем в контрольной группе. У лиц, имеющих в генотипе аллель Т по rs4537545, в 2,1 раза повышен риск развития РА (ОШ 2,103; 95% ДИ 1,032–4,287; табл. 3).

Содержание ИЛ6 в плазме крови здоровых доноров значимо выше у носителей генотипа ТТ по сравнению с носителями генотипов СТ и СС (табл. 4). Обнаружено влияние генотипов на уровень ИЛ6 в плазме крови здоровых доноров (Test statistic = 6,63764; p=0,010).

Уровень экспрессии гена *IL6* в ЛПК здоровых доноров не различался у носителей разных генотипов по rs4537545 гена *IL6R* (см. табл. 4).

Таблица 1 Праймеры для проведения анализа ПЦР-ПДРФ и ПЦР в режиме реального времени

Ген, SNV	Нуклеотидная последовательность праймера 5'...3', рестриктаза	Аллели, длина фрагментов, п. о.	Источник
<i>IL6R</i> rs4537545 (интрон)	F: TGCTGGGCTGGGAAGAAC R: GCTAAGTATCCAAGCGAAA BstAC1 (37 °C, 3 ч)	T – 451, C – 242, 209	Собственный дизайн
<i>18S rRNA</i>	F: AGAAGCGGCTACACATCCA R: CACCAGACTTGCCCTCCA	169	[14]
<i>GAPDH</i>	F: GAAGGTGAAGGTCGGAGTC R: GAAGATGGTGATGGGATTTTC	226	Собственный дизайн
<i>IL6</i>	F: AACCTGAACCTTCCAAGATGG R: TCTGGCTTGTCTCTCACTACT	159	[15]
<i>IL6R</i>	F: CCCATCCCTGACGACAAAG R: CACTACTGGCGACGCACAT	176	Собственный дизайн

Примечание. F (forward) – прямой праймер, R (reverse) – обратный праймер.

Таблица 2 Распределение частот аллелей и генотипов по полиморфному маркеру rs4537545 (C>T) гена *IL6R* в группе больных РА и в контрольной группе, n (%)

Аллели и генотипы	Больные РА (n=158)	Контрольная группа (n=190)	p
C	106 (33,5)	159 (41,8)	0,025
T	210 (66,5)	221 (58,2)	0,025
CC	12 (7,6)	28 (14,7)	0,048
TC	82 (51,9)	103 (54,2)	0,048
TT	64 (40,5)	59 (31,1)	0,048

Таблица 3 Доминантная и рецессивная модели распределения генотипов по rs4537545 (C>T) гена *IL6R*, n

Модель	Генотип	Больные РА	Контрольная группа	p	ОШ (95% ДИ)
Доминантная	CC	12	28	0,038	2,103 (1,032–4,287)
	CT+TT	146	162		
Рецессивная	CT+CC	94	132	0,062	1,523 (0,979–2,369)
	TT	64	59		

Уровень экспрессии гена *IL6R* в ЛПК выше у носителей генотипа ТТ по сравнению с лицами, имеющими генотипы СТ и СС по rs4537545 гена *IL6R* (см. табл. 4). Обнаружено влияние генотипов по данному маркеру на уровень мРНК гена *IL6R* (Test statistic = 4,24747; $p=0,039$).

Обнаружена связь носительства аллельных вариантов по rs4537545 гена *IL6R* с развитием РА у жителей Карелии. Выявлено влияние генотипов по rs4537545 гена *IL6R* на уровень его мРНК и содержание ИЛ6 в плазме крови здоровых людей.

Обсуждение

Обнаруженное нами повышение риска развития РА у носителей генотипа ТТ по rs4537545 гена *IL6R* свидетельствует о том, что указанный полиморфный маркер вовлечен в генетическую предрасположенность жителей Карелии к данному заболеванию. Полученные нами результаты сложно подтвердить данными литературы из-за малочисленности последних. В настоящее время имеются сведения об отсутствии связи развития РА с носительством аллельных вариаций по изучаемому rs4537545 в пакистанской популяции [16]. Однако стоит отметить, что в указанное исследование были включены только 60 пациентов с соответствующим диагнозом. Данная мутация представляет собой однонуклеотидную замену в интроне. Такого рода мутации, как известно, могут влиять на уровень транскрипции гена, а также способствовать формированию сплайсосомных вариантов мРНК, приводя к синтезу функционально разных белковых продуктов. Как показано в нашем исследовании, у носителей генотипа ТТ, ассоциированного с повышенным риском развития РА, уровень транскриптов гена *IL6R* в ЛПК выше, чем у лиц, имеющих альтернативные генотипы по указанному полиморфному маркеру. Повышение уровня мРНК гена *IL6R*, вероятно, будет способствовать и увеличению синтеза кодируемого им белка. Действительно, как показано в работе S. Rafiq и соавт. [12], у носителей аллеля Т по rs4537545 содержание ИЛ6Р выше, чем у лиц, имеющих в генотипе аллель С. Следовательно, указанная мутация может влиять на уровень рецепторов в клетках через модулирование транскрипционной активности гена *IL6R*. По данным литературы, носительство аллеля Т способствует повышению содержания ИЛ6 у здоровых индивидов [12]. В нашей работе получены аналогичные данные. У лиц, гомозиготных по аллелю Т, концентрация этого цитокина в плазме крови выше, чем у гетерозигот или гомозигот по аллелю С. В литературе имеются также пока немногочисленные данные о том, что повышение экспрессии гена *IL6R* сопровождается увеличением концентрации рИЛ6Р в плазме крови больных РА [17]. Известно, что продукция ИЛ6 в основном регулируется на уровне транскрипции факторами NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) и C/EBPα (CCAAT-enhancer-binding protein α). Их активность в свою очередь регулируется через запуск сигнальных путей при воспалении и, вероятно, может за-

Таблица 4 Содержание ИЛ6 в плазме крови и уровень экспрессии генов *IL6*, *IL6R* в ЛПК здоровых людей, носителей разных генотипов по rs4537545 (C>T) гена *IL6R*, M±m (медиана)

Показатель	Генотип		p
	ТТ (n=17)	ТС+СС (n=17)	
Содержание ИЛ6, пг/мл	14,804±2,200 (13,440)	4,830±0,620 (5,150)	0,003
Уровень экспрессии гена <i>IL6</i> , отн. ед.	0,00018±0,00006 (0,00015)	0,00014±0,00002 (0,00014)	0,705
Уровень экспрессии гена <i>IL6R</i> , отн. ед.	0,0023±0,00017 (0,0010)	0,0082±0,0003 (0,0076)	0,0428

висеть от соотношения мембраносвязанных и растворимых рецепторов цитокинов. Действительно, комплекс ИЛ6/рИЛ6Р активирует p65 NF-κB и STAT3 (Signal Transducers and Activators of Transcription3) транскрипционные факторы и способствует увеличению содержания мРНК генов *IL6*, *GP130*, *STAT3* [18]. В связи с этим можно было бы ожидать, что носительство аллельных вариантов по rs4537545 влияет на уровень экспрессии гена *IL6*. Однако мы не обнаружили различий данного показателя у лиц, имеющих разные генотипы по исследуемому полиморфному маркеру.

Повышенная продукция ИЛ6 и его растворимых рецепторов в условиях воспаления приводит к усилению трансигнального пути и, соответственно, биологических эффектов этого цитокина. Среди многочисленных патофизиологических процессов, которые регулирует ИЛ6 при развитии РА (некоторые уже были обозначены во введении), особое внимание исследователей в последнее время привлекает его роль в поляризации макрофагов (M1 или M2) в синовии и дифференцировке CD4+ Т-лимфоцитов в Т-регуляторные клетки, продуцирующие противовоспалительный цитокин ИЛ10, и Т-хелперы 17 (Th17), секретирующие провоспалительный ИЛ17 [19, 20]. Высказывается мнение, что уровень ИЛ6 может влиять на баланс между этими типами клеток, определяя активность воспаления и степень деструкции хрящевой ткани [19]. Возможно, неодинаковая восприимчивость к развитию РА у лиц, имеющих аллельные вариации по rs4537545, основана на особенностях «тонкой» настройки баланса этих иммунных клеток в организме. Однако пока это предположение трудно подтвердить или опровергнуть из-за отсутствия такого рода данных в литературе.

Таким образом, обнаруженные нами различия в распределении частот аллелей и генотипов по rs4537545 гена *IL6R* свидетельствуют о вовлечении данного полиморфного маркера в генетическую предрасположенность русского населения Карелии к развитию РА.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290-331. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guideline]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290-331 (In Russ.)].
2. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum.* 2000;43:30-7. doi: 10.1002/1529-0131(200001)43:1<30::AID-ANR5>3.0.CO;2-B
3. Okada Y, Wu D, Trynka G, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature.* 2014;506:376-81. doi: 10.1038/nature12873
4. Brennan FM, McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 2008;118(11):3537-45. doi: 10.1172/JCI36389
5. Мещерина НС, Князева ЛИ. Изменения уровня провоспалительных цитокинов у больных ревматоидным артритом на фоне терапии ритуксимабом. *Фундаментальные исследования.* 2012;(2):315-7. [Meshcherina NS, Knyazeva LI. The influence of rituximab therapy on the proinflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients. *Fundamental'nye Issledovaniya.* 2012;(2):315-7 (In Russ.)].
6. Karlson EW, Chibnik LB, Tworoger SS, et al. Biomarkers of inflammation and development of rheumatoid arthritis in women from two prospective cohort studies. *Arthritis Rheum.* 2009;51(3):641-52. doi: 10.1002/art.24350
7. Lee YH, Bae SC, Choi SJ, et al. The association between interleukin-6 polymorphisms and rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Inflamm Res.* 2012;61:665-71. doi: 10.1007/s00011-012-0459-1
8. Sasai M, Saeki Y, Ohshima S, et al. Delayed onset and reduced severity of collagen-induced arthritis in interleukin-6-deficient mice. *Arthritis Rheum.* 1999;42(8):1635-43. doi: 10.1002/1529-0131(199908)42:8<1635::AID-ANR11>3.0.CO;2-Q
9. Scheller J, Ohnesorge N, Rose-John S. Interleukin-6 trans-signalling in chronic inflammation and cancer. *Scand J Immunol.* 2006;63:321-9. doi: 10.1111/j.1365-3083.2006.01750.x
10. Кевра МК, Сорока НФ, Дубовик БВ и др. Антицитокиновая терапия ревматоидного артрита. *Медицинские новости.* 2002;(5):30-5. [Kevra MK, Soroka NF, Dubovik BV, et al. Anticytokine therapy of rheumatic arthritis. *Medicinskie Novosti.* 2002;(5):30-5 (In Russ.)].
11. Rincon M. Interleukin-6: from an inflammatory marker to a target for inflammatory diseases. *Trend Immunol.* 2012;33(11):571-7. doi: 10.1016/j.it.2012.07.003
12. Rafiq S, Frayling TM, Murray A, et al. A common variant of the interleukin 6 receptor (IL-6R) gene increases IL-6R and IL-6 levels, without other inflammatory effects. *Genes Immun.* 2007;8(7):552-9. doi: 10.1038/sj.gene.6364414
13. Ferreira RC, Freitag DF, Cutler AJ, et al. Functional IL6R 358Ala allele impairs classical IL-6 receptor signaling and influences risk of diverse inflammatory diseases. *PLoS Genet.* 2013;9(4):e1003444. doi: 10.1371/journal.pgen.1003444
14. De Fraia Pinto L, Compri CM, Fornari JV, et al. The immunosuppressant drug, thalidomide, improves hepatic alterations induced by a high-fat diet in mice. *Liver Int.* 2010;30:603-10. doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.02200.x
15. Wang F, Xu L, Feng X, et al. Interleukin 29 modulates proinflammatory cytokine production in synovial inflammation of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R228. doi: 10.1186/ar4067
16. Ahmed S, Hussain S, Ammar A, et al. Interleukin 6 receptor (IL6-R) gene polymorphisms underlie susceptibility to rheumatoid arthritis. *Clin Lab.* 2017;63(9):1365-9. doi: 10.7754/Clin.Lab.2017.170216
17. Polgar A, Brozik M, Toth S, et al. Soluble interleukin-6 receptor in plasma and in lymphocyte culture supernatants of healthy individuals and patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Med Sci Monit.* 2000;6:13-8.
18. Kim SK, Park KY, Yoon WC, et al. Melittin enhances apoptosis through suppression of IL-6/sIL-6R complex-induced NF-κB and STAT3 activation and Bcl-2 expression for human fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2011;78:471-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.01.004
19. Schinnerling K, Aguillon JC, Catalan D, Soto L. The role of interleukin-6 signalling and its therapeutic blockage in skewing the T cell balance in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2017;189:12-20. doi: 10.1111/cei.12966
20. Degboe Y, Rauwel B, Baron M, et al. Polarization of rheumatoid macrophages by TNF targeting through an IL-10/STAT3 mechanism. *Front Immunol.* 2019;10:3. doi: 10.3389/fimmu.2019.00003

Топчиева Л.В. <https://orcid.org/0000-0001-8697-2086>

Мальшева И.Е. <https://orcid.org/0000-0003-3583-0218>

Балан О.В. <https://orcid.org/0000-0002-4721-1089>

Марусенко И.М. <https://orcid.org/0000-0001-5407-2622>

Барышева О.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-6317-1243>

Особенности патоморфологической диагностики микрокристаллических артропатий в практике исследования операционного материала

Мигалкин Н.С., Ступина Т.А., Каминский А.В., Моховиков Д.С.,
Шабалин Д.А., Камшилов Б.В., Кирсанова А.Ю.

ФГБУ «Национальный
медицинский
исследовательский
центр травматологии
и ортопедии имени
академика
Г.А. Илизарова»
Минздрава России,
Курган, Россия
640014, Курган,
ул. М. Ульяновой, 6

Academician
G.A. Ilizarov Research
Center for Traumatology
and Orthopedics,
Ministry of Health of
Russia, Kurgan, Russia
6, M. Ulyanova Street,
Kurgan 640014

Контакты:

Татьяна Анатольевна
Ступина;
StupinaSTA@mail.ru

Contact:

Tatiana Stupina;
StupinaSTA@mail.ru

Поступила 05.02.2020

Наиболее часто развитие микрокристаллических артритов связано с образованием кристаллов моноурата натрия (КМУН) и пирофосфата кальция (КПФК). Их выявление имеет решающее значение в распознавании этих заболеваний.

Цель исследования — определить возможности и оценить эффективность гистологических методов выявления КМУН и КПФК.

Материал и методы. Исследовано 24 блока ткани от 7 пациентов (фрагменты пораженных участков локтевого сустава, межфалангового сустава II пальца кисти, тазобедренного сустава). Парафиновые срезы окрашивали 0,5% спиртовым раствором эозина, а также гематоксилином и эозином. Исследование и оцифровку гистологических препаратов проводили с помощью стереомикроскопа AxioScope.A1 с программным обеспечением Zenblue (Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Германия).

Результаты и обсуждение. При окраске срезов тканей гематоксилином и эозином микрокристаллы не визуализируются, основная часть КМУН растворилась во время фиксации и окрашивания, а КПФК замаскированы гематоксилином в виде очаговых базофильных скоплений. Применение методики окраски спиртовым раствором эозина и короткая фиксация в формалине (в течение 12 ч) позволили избежать растворения КМУН и визуализировать как КМУН, так и КПФК, определить их форму и цвет.

Заключение. Световая микроскопия гистологических срезов, окрашенных спиртовым раствором эозина с короткой фиксацией в формалине, является надежным методом, позволяющим дифференцировать КМУН и КПФК. У пациентов, которым проводится эндопротезирование, значимость данной методики патоморфологического исследования операционного материала заключается в оценке воспалительной активности и в исключении такого заболевания, как микрокристаллическая артропатия.

Ключевые слова: подагра; псевдоподагра; патогистология; световая микроскопия.

Для ссылки: Мигалкин НС, Ступина ТА, Каминский АВ и др. Особенности патоморфологической диагностики микрокристаллических артропатий в практике исследования операционного материала. Научно-практическая ревматология. 2020;58(3):286–289.

FEATURES OF THE PATHOMORPHOLOGICAL DIAGNOSIS OF MICROCRYSTALLINE ARTHROPATHIES IN THE PRACTICE OF SURGICAL MATERIAL EXAMINATION

Migalkin N.S., Stupina T.A., Kaminsky A.V., Mokhovikov D.S., Shabalin D.A., Kamshilov B.V., Kirsanova A.Yu.

The development of microcrystalline arthritides is most frequently associated with the formation of monosodium urate (MSU) and calcium pyrophosphate (CPP) crystals. Their identification is of crucial importance in recognizing these diseases.

Objective: to determine the possibilities of histological techniques in identifying MSU and CPP crystals and to evaluate the effectiveness of the techniques.

Subjects and methods. Twenty-four tissue blocks (fragments of the affected areas of the elbow joint, the interphalangeal joint of the index finger, and hip joint) from 7 patients were examined. Paraffin sections were stained with a 0.5% alcohol solution of eosin, as well as with hematoxylin and eosin. Tissue specimens were examined and digitized using an AxioScope.A1 stereo microscope with Zenblue software (Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Germany).

Results and discussion. When staining the tissue sections with hematoxylin and eosin, microcrystals were not visualized; the major portions of MSU crystals were dissolved during fixation and staining, whereas CPP crystals were masked with hematoxylin as focal basophilic aggregates. The staining technique with an alcohol solution of eosin and short formalin fixation (within 12 hours) made it possible to avoid dissolution of MSU crystals and to visualize both MSU and CPP crystals, and to determine their shape and color.

Conclusion. Light microscopy of the tissue sections stained with an alcohol solution of eosin along with short formalin fixation is a reliable method to differentiate MSU and CPP crystals. In patients undergoing endoprosthesis replacement, the significance of this technique for the pathomorphological study of surgical material consists in assessing inflammatory activity and in eliminating a disease, such as microcrystalline arthropathy.

Keywords: gout; pseudogout; pathohistology; light microscopy.

For reference: Migalkin NS, Stupina TA, Kaminsky AV, et al. Features of the pathomorphological diagnosis of microcrystalline arthropathies in the practice of surgical material examination. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(3):286–289 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-286-289

Микрокристаллические артриты — группа метаболических заболеваний, характеризующаяся отложением в тканях сустава и параартикулярных структурах кристаллов различного происхождения и химического состава [1–4].

Наиболее частыми вариантами микрокристаллических артритов являются подагра, связанная с образованием кристаллов моноурата натрия (КМУН) [3, 5], и пирофосфатная артропатия (псевдоподагра, хондрокальци-

ноз), обусловленная накоплением кристаллов пирофосфата кальция (КПФК) [1]. Подагра и псевдоподагра занимают существенное место среди заболеваний суставов [6, 7].

Решающее значение в их распознавании имеет выявление соответствующих кристаллов, депонирующихся в тканях суставов, с учетом разнообразия их состава, формы, цвета и размеров. «Золотым стандартом» диагностики микрокристаллических артритов является поляризационная микроскопия. Вместе с тем, несмотря на дешевизну и простоту, она не вполне отвечает современным требованиям, предъявляемым к качеству и воспроизводимости диагностических методов [8].

Клиническая симптоматика подагры может быть вариабельной ввиду возможного сходства с другими формами артропатий, как метаболических, так и воспалительных, а также с некоторыми опухолевыми поражениями параартикулярных, в первую очередь синовиальных, структур. Патоморфологическими признаками подагры являются КМУН и гранулематозное воспаление [9, 10]. При подагре развивается патогномичный практически однотипный тканевый комплекс. В составе тофуса есть агрегаты КМУН, расположенные в центральной зоне и окаймленные гранулемой, которая содержит гистиоциты, гигантские многоядерные клетки, а также тучные клетки, В- и Т-лимфоциты. Вал гранулематозного воспаления составляет корону тофуса, которая по периферии ограничена фиброваскулярной зоной [11].

Наиболее часто в патоморфологической практике собственно подагру — болезнь отложения КМУН — необходимо дифференцировать от псевдоподагры, обусловленной депозитами КПФК [4, 12]. Они характеризуются слабым положительным двойным лучепреломлением или совсем не преломляют свет, что затрудняет их выявление с помощью поляризационной микроскопии [13]. При окраске гистологических срезов гематоксилином КПФК могут быть замаскированы и теряют положительное двойное лучепреломление [14].

КМУН водорастворимы, что затрудняет их исследование с помощью данного метода. Обнаружение микрокристаллов с помощью рентгеновского структурного анализа [15] требует применения дорогостоящего оборудования.

Цель исследования — определить возможности гистологических методов выявления КМУН и КПФК и оценить их эффективность.

Материал и методы

Исследован операционный материал от 7 пациентов (6 мужчин и одной женщины, средний возраст — $50,42 \pm 3,89$ года).

Критерии включения: возраст старше 18 лет, верифицированный диагноз подагры, болезни депонирования КПФК, подписанное информированное согласие.

У пациентов с подагрой были получены 16 блоков ткани (фрагменты пораженных участков локтевого сустава и межфалангового сустава II пальца кисти). У одного из больных диагноз был установлен ранее (M10.0 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра — МКБ-10), у остальных он был поставлен по результатам гистологического исследования (M10.9 по МКБ-10). У двух пациентов (8 блоков ткани, фрагменты тазобедренного и коленного суставов) рентгенологические признаки болезни депонирования КПФК не выявлены, диагноз псевдоподагры поставлен по результатам гистологического исследования (M11.2 по МКБ-10).

Исследование проводилось в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с поправками 2013 г., одобрено этическим комитетом учреждения [протокол заседания № 2 (57) от 17.05.2018 г.].

Доставленный операционный материал варьировал по размерам, форме и представлял собой либо резецированные очаги деструкции, либо опухолеподобные разрастания, а также полноразмерные сегменты патологически измененных костей и суставов. Все образцы операционного материала (блоки мягких тканей и блоки с костной тканью) фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина в течение 24 ч и более, за исключением двух наблюдений подагры (7 блоков ткани) с коротким периодом фиксации (не более 12 ч). Блоки с костной тканью декальцинировали в смеси соляной и муравьиной кислот. Затем материал дегидратировали в спиртах (от 70° до 100°), пропитывали уплотняющей смесью и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 5–7 мкм готовили на санном микротоме фирмы Reichard (Германия). Срезы окрашивали 0,5% спиртовым раствором эозина [15], а также гематоксилином и эозином. Исследование и оцифровку гистологических препаратов проводили с помощью стереомикроскопа AxioScope.A1 с цифровой камерой AxioCam в комплекте с программным обеспечением Zenblue (Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Германия). На основе гистологических признаков и клинических данных весь материал разделен на две группы: 1-я группа — подагра (n=5); 2-я группа — псевдоподагра (n=2).

Результаты

Клинически в 1-й группе отмечали покраснение, припухлость, локальную гипертермию, болезненность пораженных суставов, ограничение функции. Показанием к оперативному лечению послужила необходимость коррекции функциональных нарушений.

Во 2-й группе были пациенты с остеоартритом коленного и тазобедренного суставов. Показаниями к эндопротезированию являлись болевой синдром, резистентный к консервативному лечению, ограничение подвижности конечности, данные рентгенологического исследования.

При гистологическом исследовании в 1-й группе при окрашивании срезов синовиальной оболочки гематоксилином и эозином микрокристаллы не выявлены, большинство их растворилось во время фиксации в формалине (время фиксации — 24 ч и более) и окрашивания. В микротофусах — аморфный сине-фиолетовый матрикс, в котором хорошо видны слепки кристаллов (рис. 1, а). Вокруг участков с отложениями микрокристаллов ярко выражена воспалительная реакция с инфильтратом из лимфоидных, плазматических клеток, гистиоцитов и большого числа гигантских многоядерных клеток (см. рис. 1, а).

При окраске срезов синовиальной оболочки спиртовым раствором эозина (с периодом фиксации в формалине менее 12 ч) были выявлены многочисленные желто-коричневые микрокристаллы игольчатой формы, расположенные в виде лучей и «стожков сена» (рис. 1, б), окруженные гранулематозным воспалением и гигантскими многоядерными клетками.

Во 2-й группе в срезах синовиальной оболочки и суставного хряща, окрашенных гематоксилином и эозином, выявлены массивные очаговые базофильные скопления округлой или неправильной формы гранулярного типа (рис. 2, а), кристаллы не визуализировались. При окраске

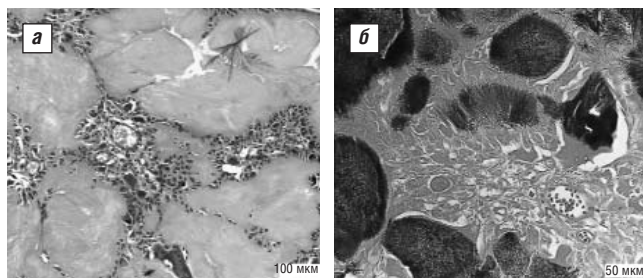


Рис. 1. Многочисленные подагрические микротофусы: а – аморфные отложения, видны слепки кристаллов, гранулематозное воспаление (зона короны) по периферии, обилие гигантских многоядерных клеток и гистиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 250; б – в микротофусах – желто-коричневые кристаллы игольчатой формы. Окраска спиртовым раствором эозина. Ув. 500

спиртовым раствором эозина в суставном хряще определялись многочисленные мелкие кристаллы голубого цвета прямоугольной и ромбовидной формы (рис. 2, б). Кристаллы располагались как по ходу волокон, так и в очагах некроза.

Обсуждение

Единственный специфический патоморфологический признак подагры и псевдоподагры – это соответственно КМУН и КПФК. При их наличии может быть установлен достоверный диагноз [16, 17].

Клинические симптомы и инструментальные признаки (гиперурикемия, поражение I плюснефалангового сустава, рентгенологический симптом пробойника, ультразвуковой феномен двойного контура хряща) помогают в диагностике, но уступают микроскопии в диагностической значимости [13].

КМУН имеют форму палочек или игл, могут располагаться одиночно или в виде скоплений, чаще внеклеточно, формируя тофусы в хрящах, сухожилиях, синовиальной жидкости и подкожной ткани [18].

Пирофосфатная артропатия характеризуется множественным обызвествлением суставных и околосуставных тканей, главным образом суставного хряща (хондрокальциноз). В отличие от КМУН, КПФК толще и короче, имеют форму прямоугольников с тупыми концами или ромбов, а также обладают слабым положительным двойным лучепреломлением [19].

Длина большинства КМУН и КПФК составляет от 3 до 20 мкм; чтобы дифференцировать КПФК, их окрашивают ализариновым красным S (для выявления кальция) [8].

В клинической практике (при исследовании операционного материала) необходим относительно простой и доступный метод визуализации кристаллов, с достаточной чувствительностью и специфичностью. На сегодняшний день поляризационная микроскопия доступна далеко не всем специализированным центрам по разным причинам. КПФК плохо визуализируются из-за слабого лучепреломления, что затрудняет диагностику при помощи данного метода [18]. Рентгенография не имеет достаточной чувствительности и позволяет визуализировать кальций только при высокой его концентрации в исследуемых участках, когда депозиты достигают крупных размеров [20]. В связи с этим диагностика псевдоподагры не проводится активно, КПФК чаще являются находкой при морфологическом исследовании материала, полученного при эндопротезировании суставов [18].

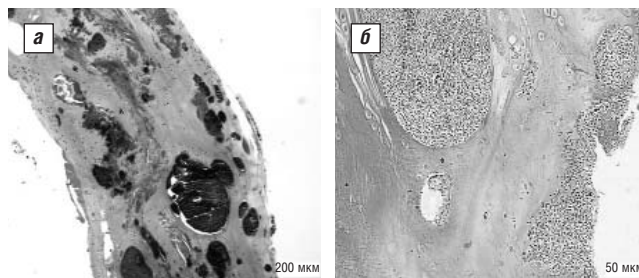


Рис. 2. Депозиты КПФК в тканях сустава: а – гиперплазированная синовиальная оболочка с базофильными скоплениями округлой или неправильной формы гранулярного типа. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 125; б – разволокненный суставной хрящ с депозитами кристаллов голубого цвета прямоугольной и ромбовидной формы. Окраска спиртовым раствором эозина. Ув. 500

Поскольку КПФК не растворяются в воде, фиксация формалином не препятствует их обнаружению, но окраска гематоксилином маскирует кристаллы [14]; это показало и наше исследование. КМУН растворяются в воде [13]. В настоящем исследовании мы применили методику окрашивания спиртовым раствором эозина [19] и короткую (в течение 12 ч) фиксацию в формалине. Исключение водных красителей (использование спиртового раствора эозина) позволило избежать растворения КМУН и визуализировать как КМУН, так и КПФК (определить их форму, цвет). Чтобы избежать потери КМУН в водных фиксаторах, таких как формалин, V. Shidham и соавт. [19] рекомендуют фиксировать образцы тканей в спирте.

Заключение

Световая микроскопия гистологических срезов, окрашенных спиртовым раствором эозина с короткой фиксацией в формалине, является надежным методом, позволяющим дифференцировать КМУН и КПФК. У пациентов, которым проводится эндопротезирование, значимость данной методики патоморфологического исследования операционного материала заключается в оценке воспалительной активности или в исключении такого заболевания, как микрокристаллическая артропатия.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Работа поддержана программой Минздрава России в рамках государственного задания ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» для выполнения НИР на 2018–2020 гг.

The investigation was supported by the program of the Ministry of Health of Russia as part of the state assignment of the Academician G.A. Ilizarov National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics to perform the 2018–2020 researches.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:563. doi: 10.1136/ard.2010.139360
- Gibson T. Hyperuricemia, gout and the kidney. *Curr Opin Rheumatol*. 2012 Mar;24(2):127-31. doi: 10.1097/BOR.0b013e32834f049f
- Gonzalez EB. An update on the pathology and clinical management of gouty arthritis. *Clin Rheumatol*. 2012 Jan;31(1):13-21. doi: 10.1007/s10067-011-1877-0
- Елисеев МС, Желябина ОВ. Сочетание подагры и болезни депонирования пирофосфатов кальция: трудности диагностики и лечения. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2017;(1):44-7. [Eliseev MS, Zhelyabina OV. The combination of gout and the disease of calcium pyrophosphate deposition: the difficulties of diagnosis and treatment. *RMZh. Meditsinskoe Obozrenie*. 2017;(1):44-7 (In Russ.).]
- Денисов ИС, Елисеев МС, Барскова ВГ. Исходы подагры. Обзор литературы. Часть I. Эпидемиология подагры, факторы риска и течение заболевания с развитием хронической тофусной формы. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(5):569-73. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1550 [Denisov IS, Eliseev MS, Barskova VG. Gout outcomes. A review of literature. Part I. Gout: Epidemiology, risk factors, course of the disease with the development of chronic tophus form. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):569-73. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1550 (In Russ.).]
- Sidari A, Hill E. Diagnosis and treatment of gout and pseudogout for everyday practice. *Prim Care*. 2018 Jun;45(2):213-36. doi: 10.1016/j.pop.2018.02.004
- Елисеев МС, Желябина ОВ, Чикина МН. Возрастные особенности болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(6):651-6. doi: 10.14412/1995-4484-2019-651-656 [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Chikina MN. Age-related features of calcium pyrophosphate deposition disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(6):651-6. doi: 10.14412/1995-4484-2019-651-656 (In Russ.).]
- Барскова ВГ, Елисеев МС, Владимиров ВА. Диагностика микрорекристаллической патологии суставов методом поляризационной микроскопии (трактовка и методические рекомендации к исследованию). *Современная ревматология*. 2010;4(1):84-8. doi: 10.14412/1996-7012-2010-594 [Barskova VG, Eliseev MS, Vladimirov SA. Diagnosis of microcrystalline joint diseases by polarization microscopy: interpretation and guidelines for their study. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2010;4(1):84-8. doi: 10.14412/1996-7012-2010-594 (In Russ.).]
- Макаренко ЕВ. Подагра: современные принципы диагностики и лечения. *Вестник ВГМУ*. 2017;16(6):7-22. doi: 10.22263/2312-4156.2017.6.7 [Makarenko EV. Gout: modern principles of diagnosing and treatment. *Vestnik VGMU*. 2017;16(6):7-22. doi: 10.22263/2312-4156.2017.6.7 (In Russ.).]
- Newberry SJ, FitzGerald JD, Motala A, et al. Diagnosis of gout: A systematic review in support of an American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2017;166(1):27-36. doi: 10.7326/M16-0462
- Liu-Bryan R, Terkeltaub R. Chapter 5: Tophus Biology and Pathogenesis of Monosodium Urate Crystal-Induced Inflammation. In: *Gout & Other Crystal Arthropathies*. Elsevier; 2012. P. 59-71. doi: 10.1016/B978-1-4377-2864-4.10005-3
- Ankli B, Kyburz D, Hirschmann A, et al. Calcium pyrophosphate deposition disease: a frequent finding in patients with long-standing erosive gout. *Scand J Rheumatol*. 2018;47(2):127-30. doi: 10.1080/03009742.2017.1332239
- Барскова ВГ, Мукагова МВ, Северинова МА и др. Диагностика подагры. *Сибирский медицинский журнал*. 2012;(5):132-5. [Barskova VG, Mukagova MV, Severinova MA, et al. Gout diagnostics. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012;112(5):132-5 (In Russ.).]
- Sissons HA, Steiner GC, Bonar F, et al. Tumoral calcium pyrophosphate deposition disease. *Skeletal Radiol*. 1989;18(2):79-87. doi: 10.1007/bf00350651
- Кабалык МА, Дубиков АИ, Петрикеева ТЮ. Методы обнаружения кристаллов в суставном хряще: Часть 2. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(4):88-90. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1118 [Kabalyk MA, Dubikov AI, Petrikeyeva TYu. Methods for detection of joint crystals: Status praesens. Part II. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(4):88-90. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1118 (In Russ.).]
- Dalbeth N, So A. Hyperuricaemia and gout: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1738-43. doi: 10.1136/ard.2010.136218
- Барскова ВГ. Рекомендации Европейской антиревматической лиги по терминологии и диагностике болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция: комментарии эксперта. *Современная ревматология*. 2011;5(2):6-8. doi: 10.14412/1996-7012-2011-661 [Barskova VG. European League Against Rheumatism recommendations for terminology and diagnosis of calcium pyrophosphate crystal deposition disease: Expert comment. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2011;5(2):6-8. doi: 10.14412/1996-7012-2011-661 (In Russ.).]
- Барскова ВГ. Диагностика болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция (пирофосфатной артропатии). *Русский медицинский журнал*. 2012;20(7):350. [Barskova VG. Diagnosis of the disease of deposition of crystals of calcium pyrophosphate (pyrophosphate arthropathy). *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2012;20(7):350 (In Russ.).]
- Shidham V, Chivukula M, Basir Z, Shidman G. Evaluation of crystals in formalin fixed, paraffin embedded tissue sections for the differential diagnosis of pseudogout, gout, and tumoral calcinosis. *Mod Pathol*. 2001;14:806-10. doi: 10.1038/modpathol.3880394
- Шостак НА. Пирофосфатная артропатия — подходы к диагностике. *Русский медицинский журнал*. 2015;25:1518-9. [Shostak NA. Pyrophosphate arthropathy — approaches to diagnosis. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2015;25:1518-9 (In Russ.).]

Мигалкин Н.С. <https://orcid.org/0000-0002-7502-5654>

Ступина Т.А. <https://orcid.org/0000-0003-3434-0372>

Каминский А.В. <https://orcid.org/0000-0001-8647-4044>

Моховиков Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-9041-173X>

Шабалин Д.А. <https://orcid.org/0000-0002-8827-9530>

Камшилов Б.В. <https://orcid.org/0000-0002-3511-7300>

Кирсанова А.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-6282-1272>

Маркеры костного ремоделирования как предикторы метаболических изменений в костной ткани у мужчин с диабетической остеопатией

Сафарова С.С., Сафарова С.С.

Азербайджанский
медицинский
университет, Баку,
Азербайджан
AZ1022, Азербайджан,
Баку, ул. Бакиханова,
23

Azerbaijan Medical
University, Baku,
Azerbaijan
23, Bakikhanov St.,
Baku AZ1022,
Azerbaijan

Контакты:

Саин Саттар Сафарова;
sainsafarova@gmail.com

Contact:

Sain Sattar Safarova;
sainsafarova@gmail.com

Поступила 18.12.2019

Диабетическая остеопатия является одним из малоизученных осложнений сахарного диабета (СД), приводящим к частым низкотравматическим переломам и, как следствие, к инвалидизации и смертности. Уровень инсулина связан с функциональными и морфологическими изменениями костной ткани, предшествующими снижению минеральной плотности кости (МПК) на начальных стадиях диабетической остеопатии.

Цель исследования — изучение морфофункциональных свойств кости у мужчин с СД 1-го (СД1) и 2-го типа (СД2).

Материал и методы. Обследованы 41 пациент мужского пола с СД1 и 52 пациента с СД2 без переломов в анамнезе. Их возраст варьировал от 40 до 70 лет (средний возраст — $55,8 \pm 0,7$ и $58,4 \pm 0,9$ года соответственно). Контрольную группу составили 34 пациента (средний возраст — $55,9 \pm 0,9$ года) без признаков СД в анамнезе. Пациенты с другими эндокринными нарушениями, с терминальной стадией осложнений и хроническими заболеваниями печени и почек были исключены из исследования. Определяли МПК методом рентгеновской абсорбциометрии (DXA), сывороточные маркеры костного ремоделирования (аминотерминальный пропептид проколлагена 1-го типа и С-терминальный телопептид), а также $25(\text{OH})\text{D}$, паратирин, инсулин, гликированный гемоглобин (HbA1c), электролиты (Ca^{2+} , P^{+}).

Результаты и обсуждение. У пациентов с СД2 выявлена связь МПК с функцией почек, HbA1c и индексом массы тела. МПК в группе СД1 тесно связана с инсулиновой недостаточностью и была значимо ниже, чем в группе контроля. У пациентов с недостаточностью витамина D МПК была значительно ниже ($p < 0,05$), чем при нормальном его уровне. При СД1 выявлено как понижение МПК ($p < 0,05$), так и выраженное изменение уровней костных маркеров ($p < 0,05$). При СД2 нарушение процессов костного ремоделирования, которое определялось по уровню этих маркеров ($p < 0,05$), отмечалось на фоне нормальной МПК вследствие сложной патофизиологии основного заболевания.

Заключение. Дефицит витамина D, недостаточность и снижение чувствительности к инсулину, гипергликемия, избыточная масса тела являются важными причинами остеопатии у пациентов с СД. Маркеры ремоделирования кости могут стать перспективными показателями для диагностики остеопатии, но требуются дополнительные исследования, направленные на разработку рекомендаций по их использованию в рутинной практике с целью прогнозирования и профилактики данного осложнения СД.

Ключевые слова: диабетическая остеопатия; маркеры костного ремоделирования; минеральная плотность кости.

Для ссылки: Сафарова СС, Сафарова СС. Маркеры костного ремоделирования как предикторы метаболических изменений в костной ткани у мужчин с диабетической остеопатией. Научно-практическая ревматология. 2020;58(3):290–293.

BONE REMODELING MARKERS AS PREDICTORS OF BONE METABOLIC CHANGES IN MALES WITH DIABETIC OSTEOPATHY Safarova S.S., Safarova S.S.

Diabetic osteopathy is one of the little studied complications of diabetes mellitus (DM), which leads to common low-trauma fractures and, as a consequence, disability and death. The level of insulin is connected with bone functional and morphological changes followed by decreased bone mineral density (BMD) in the early stages of diabetic osteopathy.

Objective: to study bone morphofunctional properties in males with type 1 and 2 DM (T1DM and T2DM).

Subjects and methods. Examinations were made in 41 male patients with T1DM and 52 male patients with T2DM without a history of fractures. Their age varied from 40 to 70 years (mean age, $55,8 \pm 0,7$ years and $58,4 \pm 0,9$ years, respectively). A control group consisted of 34 patients (mean age, $55,9 \pm 0,9$ years) without a history of DM. Patients with other endocrine disorders, end-stage complications, or chronic liver and kidney diseases were excluded from the investigation. BMD was determined by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). Serum bone remodeling markers (procollagen type 1 amino-terminal propeptide and C-terminal telopeptide), as well as $25(\text{OH})\text{D}$, parathyryn, insulin, glycated hemoglobin (HbA1c), and electrolytes (Ca^{2+} , P^{+}) were evaluated.

Results and discussion. An association of BMD with renal function, HbA1c , and body mass index was observed in patients with T2DM. In the T1DM group, BMD was closely related to insulin deficiency and was significantly lower than that in the control group. In patients with vitamin D deficiency, BMD was significantly lower than in those with normal vitamin D levels ($p < 0,05$). The patients with T1DM displayed both a decrease in BMD ($p < 0,05$) and a pronounced change in the levels of bone markers ($p < 0,05$). Those with T2DM had impaired bone remodeling processes, which was determined by the level of these markers ($p < 0,05$) and observed in the presence of normal BMD due to the complex pathophysiology of the underlying disease.

Conclusion. Vitamin D deficiency, insufficient and decreased insulin sensitivity, hyperglycemia, and overweight are important causes of osteopathy in patients with DM. The markers of bone remodeling may become promising indicators for diagnosing osteopathy, but additional studies are needed to elaborate recommendations for their use in routine practice in order to predict and prevent this complication of DM.

Keywords: diabetic osteopathy; bone remodeling markers; bone mineral density.

For reference: Safarova SS, Safarova SS. Bone remodeling markers as predictors of bone metabolic changes in males with diabetic osteopathy.

Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(3):290-293 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-290-293

Сахарный диабет (СД) является тяжелым метаболическим заболеванием, прогрессирование которого ведет к развитию поздних осложнений [1, 2]. Наряду с артериальной гипертензией, полиневропатией, ретинопатией и некоторыми другими нарушениями к их числу следует отнести и низкотравматические переломы костей. Исследования последних лет свидетельствуют о связи СД как 1-го (СД1), так и 2-го типа (СД2) с нарушениями костного ремоделирования, ассоциированными с повышенным риском низкотравматических переломов кости, приводящих к инвалидизации и высокой смертности пациентов [3–7]. Характерные для СД патогенные факторы воздействуют не только на углеводный обмен, но и на костный гомеостаз. К ним относятся нарушение секреции инсулина, накопление конечных продуктов гликирования, реактивные воспалительные процессы и т. д. [4–9]. Эти изменения могут снижать качество кости, воздействуя на дифференцировку костных клеток и процессы ремоделирования костной ткани [10–14]. Тем не менее патофизиологические механизмы диабетической остеопатии мало изучены, и вопрос о том, является ли связанная с ней повышенная ломкость костей сопутствующей патологией или осложнением диабета, остается дискуссионным.

Целью данного исследования является изучение морфофункциональных свойств кости при СД у мужчин.

Материал и методы

Проведено одномоментное исследование, в которое был включен 41 пациент с СД1 и 52 – с СД2 (все – мужчины), у которых ранее не были диагностированы расстройства костного метаболизма и остеопороз. Возраст обследованных пациентов с СД1 и СД2 варьировал от 40 до 70 лет (средний возраст – $55,8 \pm 0,7$ и $58,4 \pm 0,9$ года соответственно). Длительность СД составила в среднем соответственно $16,6 \pm 0,6$ и $8,1 \pm 0,7$ года. В контрольную группу вошли 34 пациента (средний возраст – $55,9 \pm 0,9$ года) без признаков СД в анамнезе.

Критерии исключения: лица, ранее лечившиеся по поводу остеопороза или имевшие в анамнезе перелом, принимавшие глюкокортикоиды, а также пациенты с другими заболеваниями эндокринной системы, печени и почек (хроническая болезнь почек 4–5-й стадии) в анамнезе.

У всех обследуемых собирался анамнез, вычислялся индекс массы тела (ИМТ) который в основной и контрольной группе составил $26,1 \pm 0,2$ и $30,0 \pm 0,4$ кг/м² соответственно. Однократно определялось содержание гликированного гемоглобина (HbA1c), составлявшее $7,4 \pm 0,2$ и $7,5 \pm 0,4\%$ соответственно. Оценка концентрации в сыворотке крови ионизированного кальция (Ca^{2+}) и неорганического фосфора (P^+) производилась на биохимическом автоматическом анализаторе Cobas 400 (Roche Diagnostics, Швейцария). Также определяли уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) и витамина D (25(OH)D) в крови методом ELISA с использованием реагентов Siemens Healthcare Diagnostics (Германия). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определялась по формуле CKD-EPI. Резистентность к инсулину оценивалась по индексу HOMA-IR

(Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), вычисляемому по формуле:

$$\text{HOMA-IR} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5.$$

Нормальные значения индекса HOMA-IR – от 0 до 2,7.

О состоянии формирования костной ткани судили по активности общей щелочной фосфатазы (ЩФ) и содержанию аминотерминального пропептида проколлагена I типа (АПП1) в сыворотке крови, об уровне резорбции костной ткани – по содержанию С-терминального телопептида (СТТ). Исследование костных маркеров проводили на автоматическом электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas e411 (Roche Diagnostics, Швейцария).

Всем пациентам проводили двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (DXA) с использованием денситометра Hologic (США) с измерением минеральной плотности кости (МПК) поясничного отдела позвоночника (L_{1-IV}), проксимального отдела бедра (ПОБ) и шейки бедренной кости (ШБ).

Работа выполнена с соблюдением этических норм проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта исследования»; протокол данного исследования и карта информированного согласия были рассмотрены и одобрены локальным независимым этическим комитетом медицинского университета.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием вариационно-математических методов программы BioStatPro 6.2.2.0. Статистическую значимость различий параметров определяли по критерию У Манна–Уитни. Полученные данные представлены в виде среднего арифметического (М) и 95% доверительного интервала для среднего (95% ДИ). Значения считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для исследования связи между параметрами применяли корреляционный анализ по Спирмену (r).

Результаты и обсуждение

Характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице.

У 34% пациентов с СД1 и 44% с СД2 наблюдалось снижение уровня ЩФ, значения которого при СД2 были несколько выше, чем при СД1 ($p > 0,05$). Была отмечена положительная корреляция между содержанием ЩФ и длительностью СД (для СД1: $r = 0,200$, $p = 0,04$; для СД2: $r = 0,218$, $p = 0,01$). Значимое снижение уровня ЩФ у больных СД1 по сравнению с контролем предположительно связано с инсулинодефицитом, оказывающим существенное прямое влияние на содержание ЩФ в сыворотке и подавляющим экспрессию рецепторов инсулина, инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР1) и некоторых важных белков для передачи сигналов инсулина и ИФР1 как в остеобластах, так и в остеогенных производных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга [15].

Наблюдаемое у пациентов с СД1 уменьшение СКФ ($p<0,05$) указывает на снижение функции почек, приводящее к подавлению синтеза почечной 1α -гидроксилазы, активирующей витамин D, в результате чего снижается абсорбция кальция в кишечнике, что способствует костной резорбции [16–19]. Это подтверждается значимо более низким уровнем ионизированного кальция в сыворотке крови у больных СД1 (см. таблицу).

Также у мужчин с СД1 определялась значимо более низкая концентрация АПП1, по сравнению с контролем ($p<0,05$), что, вероятно, связано с аутоиммунным воспалением, являющимся одной из патогенетических характеристик СД1, активирующим резорбцию кости остеокластами и нарушающим дифференцировку остеобластов, что способствует подавлению остеогенеза [20, 21].

У мужчин с СД1 и СД2 уровень СТТ был также выше, чем в группе сравнения ($p<0,005$ и $p<0,05$). Многофакторный корреляционный анализ показал, что содержание СТТ у пациентов с СД1 и СД2 отрицательно коррелирует с возрастом, течением и концентрацией HbA1c. Так, повышение уровня СТТ у пожилых мужчин с СД2 было достоверно связано с HbA1c и ИМТ ($p<0,05$).

Предположительно, инсулинодефицит при СД1 и инсулинопения на поздних стадиях СД2 ведут к росту концентрации продуктов конечного гликозилирования, угнетая опосредованный остеобластами остеогенез и активируя опосредованную остеокластами костную резорбцию [9, 14].

При СД1 и СД2 МПК L_{1-IV} снижена в сравнении с группой контроля ($p<0,001$ и $p<0,005$ соответственно). Следует также отметить, что при СД1 было выявлено более значимое снижение МПК L_{1-IV} , чем при СД2 ($p<0,005$). МПК ПОБ у мужчин с СД была значимо ниже, чем в контроле ($p<0,05$). МПК ШБ в группе пациентов с СД1 также была ниже, чем в группе сравнения ($p<0,005$). В то же время при СД2 она не отличалась от соответствующего показателя группы контроля.

У пациентов с СД2 уровень 25(ОН)D коррелировал с МПК ПОБ ($r=0,596$; $p=0,002$). Эти данные согласуются с результатами других исследований, в которых отмечается повышенный риск переломов ШБ при гиповитаминозе D у пациентов с СД2 [6, 13, 18]. Возможно, дефицит витамина D вызывает снижение минерализации кости, увеличивая провоспалительную активность и риск падений, поскольку влияет на тонус скелетных мышц [8, 13].

В группе с СД1 выявлена отрицательная значимая корреляция между МПК L_{1-IV} и уровнем СТТ у мужчин старше 50 лет: $r=-0,538$; $p=0,01$. У мужчин с СД2 также определялась связь между МПК L_{1-IV} и ИМТ: $r=0,314$; $p=0,04$. Снижение МПК, ассоциированное с длительностью основного процесса, было выявлено как при СД1 ($r=-0,239$; $p=0,03$), так и при СД2 ($r=-0,275$; $p=0,008$). Результаты исследования указывают на достаточно высокую клиническую ценность маркеров костного ремоделирования для оценки метаболизма костной ткани.

Характеристика больных, М (95% ДИ)

Показатель	СД1 (n=41)	СД2 (n=52)	Контроль (n=34)
Возраст, годы	55,8 (54,4–57,3)	58,4 (57,3–59,5)	55,9 (54,2–57,7)
ИМТ, кг/м ²	26,1 (25,6–26,5)	30,0 (29,4–30,6)	28,7 (27,9–29,5)
Длительность СД, годы	16,6 (15,4–17,8)	8,1 (7,2–8,8)	
HbA1c, %	7,4 (7,1–7,8)**	7,5 (7,2–7,8)**	4,9 (4,7–5,0)
НОМА-IR		8,6 (7,5–9,6)***	2,8 (2,4–3,1)
Ca ²⁺ , ммоль/л	1,04 (1,01–1,06)*	1,07 (1,05–1,1)	1,1 (1,07–1,1)
P ⁺ , мг/дл	5,3 (5,1–5,6)	4,6 (4,4–5,4)	5,0 (4,7–5,3)
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	81,8 (74,8–86,2)*	92,5 (87,2–97,8)	90,4 (84,4–95,1)
25(ОН)D, нг/мл	22,9 (20,7–26,6)*	26,8 (22,4–31,1)	29,6 (28,2–33,4)
ЩФ, ед/л	112,9 (90,2–135,5) *	125,7 (15,0–136,4)	129,6 (113,3–145,8)
АПП1, нг/мл	44,81 (38,37–51,25) *	45,41 (40,82–50,01)	50,87 (37,42–64,32)
СТТ, нг/мл	0,497 (0,417–0,577)**	0,439 (0,397–0,482)*	0,368 (0,301–0,434)
МПК L_{1-IV} , Т-критерий	-1,39 (от -1,9 до -0,8)***	-0,84 (от -1,2 до -0,4)**	-0,08 (от -0,5 до 0,4)
МПК ПОБ, Т-критерий	-0,93 (от -1,3 до -0,5)*	-0,80 (от -1,0 до -0,5)*	-0,13 (от -0,7 до 0,4)
МПК ШБ, Т-критерий	-1,28 (от -1,6 до -0,9)**	-0,83 (от -1,1 до -0,4)	-0,28 (от -0,9 до 0,3)

Примечание. * – $p<0,05$; ** – $p<0,005$; *** – $p<0,001$ в сравнении с группой контроля.

Прямая связь ИМТ и МПК выявляется и в других исследованиях [4]. Отчасти это объясняется тем, что повышенный ИМТ и большая толщина мягких тканей могут стать причиной ошибки при определении МПК [7]. Вместе с тем не было выявлено ассоциации между ИМТ и МПК ШБ, что указывает на гетерогенную чувствительность разных областей к изменениям уровня инсулина, глюкозы, ИМТ и к гиповитаминозу D [9, 11].

Заключение

Несмотря на то что взаимосвязь между МПК, СД и секрецией инсулина очень сложна, а влияние этих факторов на метаболизм кости все еще не до конца ясно, настоящее исследование показывает, что различия в значениях МПК при СД1 и СД2, по крайней мере частично, можно объяснить уровнем инсулина в сыворотке. У пациентов с СД2 нарушение процессов костного ремоделирования, по данным исследования маркеров, сопровождается нормальной МПК вследствие сложной патофизиологии основного заболевания. Из-за этого DXA может занижать риск низкотравматических переломов. Оценка таких предикторов, как дефицит 25(ОН)D, изменение уровня инсулина, глюкозы, ИМТ и т. д., позволяет получить актуальную информацию для решения вопроса о необходимости коррекции нарушений костного ремоделирования. Маркеры ремоделирования кости могут стать перспективными показателями для диагностики остеопатии, но требуются дальнейшие исследования, прежде чем рекомендовать их рутинное использование для выявления данного осложнения.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes – 2018 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabet.* 2018;36(1):14–37. doi: 10.2337/cd17-0119
2. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 2015: executive summary. 7th ed. Brussels: IDF; 2015.
3. Carrillo-Lopez N, Roman-Garcia P, Rodriguez-Rebollar A, et al. Indirect regulation of PTH by estrogens may require FGF23. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(9):2009–17. doi: 10.1681/ASN.2008121258
4. Farr JN, Drake MT, Amin S, et al. In vivo assessment of bone quality in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Bone Miner Res.* 2014;29(4):787–95. doi: 10.1002/jbmr.2106
5. Farlay D, Armas LA, Gineyts E, et al. Nonenzymatic glycation and degree of mineralization are higher in bone from fractured patients with type 1 diabetes mellitus. *J Bone Miner Res.* 2016;31(1):190–5. doi: 10.1002/jbmr.2607
6. Farr JN, Khosla S. Determinants of bone strength and quality in diabetes mellitus in humans. *Bone.* 2016;82:28–34. doi: 10.1016/j.bone.2015.07.027
7. Sanches CP, Vianna AGD, Barreto FC. The impact of type 2 diabetes on bone metabolism. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9:85. doi:10.1186/s13098-017-0278-1
8. Diaz P, Barajas GS, Hernandez-Flores ZG, et al. The impact of vitamin D levels on glycemic control and bone mineral density in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest.* 2015;38(12):1365–72. doi: 10.1007/s40618-015-0394-4
9. Kanazawa I. Interaction between bone and glucose metabolism. *Endocr J.* 2017;64:1043–53. doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0323
10. Epstein S, Defeudis G, Manfrini S, et al. Diabetes and disordered bone metabolism (diabetic osteodystrophy): time for recognition. *Osteoporos Int.* 2016;27:1931–51. doi: 10.1007/s00198-015-3454-x
11. Ahmed N. Advanced glycation endproducts – role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;67(1):3–21. doi: 10.1016/j.diabres.2004.09.004
12. Chaiban JT, Nicolas KG. Diabetes and bone: still a lot to learn. *Clin Rev Bone Miner Metab.* 2015;13(1):20–35. doi: 10.1007/s12018-015-9178-9
13. Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:820–5. doi: 10.1093/ajcn/79.5.820
14. De Liefde II, van der Klift M, De Laet CEDH, et al. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam study. *Osteoporos Int.* 2005;16:1713–20. doi: 10.1007/s00198-005-1909-1
15. Li Y, Liu H, Sato Y. The Association between the serum C-peptide level and bone mineral density. *PLoS ONE.* 2013;8(12):e83107. doi: 10.1371/journal.pone.0083107
16. Moreira CA, Barreto FC, Dempster DW. New insights on diabetes and bone metabolism. *J Bras Nefrol.* 2015;37(4):490–5. doi: 10.5935/0101-2800.20150077
17. Oei L, Rivadeneira F, Zillikens MC, Oei EHG. Diabetes, diabetic complications, and fracture risk. *Curr Osteoporos Rep.* 2015;13(2):106–15. doi: 10.1007/s11914-015-0260-5
18. Paschou SA, Dede AD, Anagnostis PG, et al. Type 2 diabetes and osteoporosis: a guide to optimal management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(10):3621–34. doi: 10.1210/jc.2017-00042
19. Rubin MR. Bone cells and bone turnover in diabetes mellitus. *Curr Osteoporos Rep.* 2015;13(3):186–91. doi: 10.1007/s11914-015-0265-0
20. Liao C-C, Lin C-S, Shih C-C, et al. Increased risk of fracture and postfracture adverse events in patients with diabetes: two nationwide population-based retrospective cohort studies. *Diabetes Care.* 2014;37:2246–52. doi: 10.2337/dc13-2957
21. Hernandez CJ, Tang SY, Baumbach BM, et al. Trabecular microfracture and the influence of pyridinium and non-enzymatic glycation-mediated collagen cross-links. *Bone.* 2005;37(6):825–32. doi: 10.1016/j.bone.2005.07.019

Сафарова Саин Саттар <http://orcid.org/0000-0002-7131-3878>

Сафарова Саадет Саттар <https://orcid.org/0000-0001-6331-8233>

Изменения параметров тромбодинамики и контракции сгустков крови у пациентов с ревматоидным артритом

Пешкова А.Д.¹, Евдокимова Т.А.¹, Сибгатуллин Т.Б.¹, Атауллаханов Ф.И.², Литвинов Р.И.^{1,3}

¹ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Институт фундаментальной медицины и биологии, Казань, Россия; ²ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН», Москва, Россия; ³департамент клеточной биологии и биологии развития медицинского факультета Пенсильванского университета, Филадельфия, США
¹420012, Казань, ул. Карла Маркса, 76; ²119991, Москва, ул. Косыгина, 4а; ³США, Пенсильвания, Филадельфия

¹Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga) Federal University, Kazan, Russia; ²Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; ³Department of Cell and Developmental Biology, Faculty of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA
¹76, Karl Marx St., Kazan 420012; ²4a, Kosygin St., Moscow 119991; ³Philadelphia, Pennsylvania, USA

Контакты:
Алина Дмитриевна Пешкова;
alinapeshkova26@gmail.com

Contact:
Alina Peshkova;
alinapeshkova26@gmail.com

Поступила 18.12.2019

Аутоиммунные заболевания, включая ревматоидный артрит (РА), являются факторами риска тромботических осложнений. Понимание патогенетической роли изменений гемостаза при РА может помочь в разработке мер профилактики, прогноза, ранней диагностики и лечения иммунных тромбозов.

Цель исследования — изучить состояние тромбоцитарного и плазменного гемостаза у пациентов с РА в сопоставлении с другими лабораторными показателями и клиническими проявлениями болезни.

Материал и методы. Гемостаз исследовали с помощью двух сравнительно новых лабораторных тестов — тромбодинамики и кинетики контракции сгустков крови (КСК). Обследовали 60 пациентов с РА в сравнении с 50 условно здоровыми лицами контрольной группы.

Результаты и обсуждение. Обнаружено, что параметры тромбодинамики и КСК у пациентов с РА достоверно отличаются от нормы. По данным тромбодинамики отмечалось увеличение скорости роста, размера и плотности сгустка плазмы крови, что указывает на хроническую гиперкоагуляцию. Скорость и полнота КСК у пациентов с РА по сравнению со здоровыми лицами были существенно снижены вследствие дисфункции тромбоцитов. Изменения параметров тромбодинамики и КСК коррелировали с лабораторными признаками системного воспаления и зависели от рентгенологической стадии заболевания.

Заключение. Результаты настоящей работы подтверждают наличие нарушений гемостаза при РА и указывают на информативность тестов тромбодинамики и КСК как показателей предтромботического состояния, в том числе при аутоиммунной патологии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; тромбодинамика; контракция сгустков крови; свертывание крови.

Для ссылки: Пешкова АД, Евдокимова ТА, Сибгатуллин ТБ и др. Изменения параметров тромбодинамики и контракции сгустков крови у пациентов с ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2020;58(3):294–303.

CHANGES IN THE PARAMETERS OF THROMBODYNAMICS AND BLOOD CLOT CONTRACTION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Peshkova A.D.¹, Evdokimova T.A.¹, Sibgatullin T.B.¹, Ataulakhonov F.I.², Litvinov R.I.^{1,3}

Autoimmune diseases, including rheumatoid arthritis (RA), are risk factors for thrombotic events. Understanding the pathogenetic role of hemostatic changes in RA can assist in developing measures for prevention, prognosis, early diagnosis, and treatment of immune thromboses.

Objective: to investigate the state of platelet and plasma hemostasis in patients with RA, as compared to other laboratory parameters and clinical manifestations of the disease.

Subjects and methods. Hemostasis was investigated using two relatively new laboratory tests: thrombodynamics and kinetics of blood clot contraction (BCC). Examinations were made in 60 patients with RA and in 50 apparently healthy individuals of the control group.

Results and discussion. In patients with RA, the parameters of thrombodynamics and BCC were found to be significantly different from the normal values. According to thrombodynamics, there was an increase in plasma clot growth rate, size, and density, which indicates chronic hypercoagulation. The rate and completeness of BCC were substantially reduced due to platelet dysfunction in patients with RA compared to healthy individuals. The changes in the parameters of thrombodynamics and BCC correlated with the laboratory signs of systemic inflammation and depended on the radiographic stage of the disease.

Conclusion. The results of this investigation confirm that hemostatic disorders are present in RA and indicate the informative value of thrombodynamics and BCC tests as indicators of a pre-thrombotic state, including autoimmune pathology.

Keywords: rheumatoid arthritis; thrombodynamics; blood clot contraction; blood coagulation.

For reference: Peshkova AD, Evdokimova TA, Sibgatullin TB, et al. Changes in the parameters of thrombodynamics and blood clot contraction in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(3):294–303 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-294-303

Ревматоидный артрит (РА) — это хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся воспалением и болью в суставах, их отеком, деформацией, ограничением подвижности и инвалидизацией [1]. Распространенность РА в общей популяции составляет в России 0,61% [2], тогда как в других странах значение этого показателя варьирует от 0,25 до 2,5% [3]. Помимо поражения суста-

вов, РА является фактором риска тяжелых внесуставных заболеваний, в том числе сопровождающихся тромботическими осложнениями, такими как инфаркт миокарда, ишемические инсульты, венозные тромбозы и тромбозы кишечника [4–9].

Хроническое воспаление при РА сочетается с протромботическими изменениями состава крови и эндотелиальной дисфунк-

цией, которые могут привести к развитию атеротромбоза [10]. Возникновению тромбозов при РА способствует также высокая частота поражений периферических артерий и вен, которая составляет 19,6 и 7,2% соответственно [11]. Воспаление суставных тканей сопровождается секрецией в кровь цитокинов, которые индуцируют протромботическое состояние путем активации эндотелия, сопровождающейся экспрессией тканевого фактора, а также ингибирования фибринолитической системы и протеина С [5, 12]. Важным протромботическим фактором при РА являются активированные тромбоциты [13] и тромбоцитарные микровезикулы [14]. Тромбоцитоз и увеличение среднего объема тромбоцитов у пациентов с РА указывают на стимуляцию тромбоцитопоэза, вероятно, под действием медиаторов хронического воспаления [13]. В крови пациентов с РА были обнаружены повышенные уровни фибриногена, тканевого активатора плазминогена (t-PA), ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) и D-димера, что в совокупности указывает на гиперкоагуляцию и протромботическое состояние [15, 16].

Все сказанное позволяет утверждать, что РА представляет собой фактор риска тромботических осложнений, что обуславливает сравнительно высокие показатели преждевременной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ранним серопозитивным артритом [11].

Несмотря на важность прогноза и ранней диагностики угрожающего или текущего тромбоза, осложняющего разные виды патологии, традиционные клинико-лабораторные методы изучения системы гемостаза не всегда позволяют адекватно оценить тромботический потенциал и, как правило, малочувствительны к внутрисосудистой активации системы гемостаза, в том числе при ревматических заболеваниях. В связи с этим представляет интерес сравнительно новый интегральный метод оценки гемостаза — тест тромбоэластики, который чувствителен как к гипо-, так и к гиперкоагуляции и способен обнаружить ранние изменения в системе гемостаза, лежащие в основе протромботических состояний [17, 18]. Принцип теста состоит в локальной активации свертывания плазмы крови поверхностью с тканевым фактором, имитирующим поврежденную стенку сосуда, и в последующем наблюдении за направленным ростом фибринового сгустка.

Известно, что после свертывания крови *in vitro* наблюдается спонтанное сжатие сгустка крови — процесс, называемый контракцией или ретракцией. Поскольку движущей силой контракции сгустка крови (КСК) являются активированные тромбоциты, этот процесс можно использовать как тест для характеристики их количества и функционального состояния. Кроме тромбоцитов, процесс КСК обусловлен патологическими изменениями клеточного и молекулярного состава крови [19], следовательно, изучение КСК позволит дать интегральную характеристику гемокоагуляционного потенциала при патологии.

Клинические исследования показали, что в крови пациентов с (пред)тромботическими состояниями, такими как ишемический инсульт, венозные тромбозы, осложнения беременности, системная красная волчанка, привычное невынашивание беременности, КСК существенно угнетена вследствие дисфункции тромбоцитов, обусловленной их

хронической активацией и энергетическим истощением [20, 21]. Есть основания предполагать, что сходные процессы могут развиваться и при РА, а изучение КСК может дать дополнительную информацию о патогенезе тромботических осложнений, их прогностическом и диагностическом значении при РА.

Целью настоящей работы было изучение состояния тромбоцитарного и плазменного гемостаза у пациентов с РА с помощью двух лабораторных тестов — тромбоэластики и кинетики КСК. Оценка информативности этих тестов проводилась в сопоставлении с другими лабораторными показателями и клиническими данными, которые характеризуют выраженность системного воспаления и тяжесть заболевания.

Материал и методы

Характеристика клинического материала. Основную группу составили 60 пациентов с РА, в том числе 14 мужчин (23%) и 46 женщин (77%), в возрасте от 22 до 78 лет (средний возраст — $57,0 \pm 1,0$ года), поступивших в отделение ревматологии Университетской клиники Казанского федерального университета в 2017–2018 гг. Использовались следующие критерии включения:

- наличие верифицированного диагноза РА, соответствующего критериям Американской коллегии ревматологов и Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR, 2010) [22];
- возраст 18 лет и старше;
- наличие письменного согласия на участие в исследовании.

Пациенты *исключались* из исследования по следующим причинам:

- беременные и кормящие женщины;
- злокачественное новообразование;
- активное заболевание печени;
- бактериальный эндокардит;
- неконтролируемая гипертензия ($>180/100$ мм рт. ст.);
- тромбоцитопения $<100,0 \cdot 10^9/\text{л}$;
- анемия (гемоглобин <90 г/л);
- клиренс креатинина <25 мл/мин;
- кровоточивость;
- подозрение на антифосфолипидный синдром;
- если в течение 2 нед до момента обследования пациенты принимали антикоагулянты.

Пациенты с РА получали терапию согласно рекомендациям ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, EULAR и ACR. Метотрексат или сульфасалазин на момент исследования получали 23 пациента (38%), у 9 (15%) пациентов, резистентных к синтетическим базисным противовоспалительным препаратам, проводилось лечение генно-инженерными биологическими препаратами, такими как цертолизумаб пэгол и абатацепт, 31 пациент (52%) получал глюкокортикоиды (ГК) перорально и/или инфузионно; внутрисуставное введение проведено одному пациенту. Среднесуточная пероральная доза ГК в перерасчете на преднизолон — 8 мг/сут, среднесуточная доза ГК для внутривенного введения в перерасчете на преднизолон — 122 мг/сут, средняя кумулятивная доза ГК на курс в перерасчете на преднизолон — 366 мг. В одном случае выполнена инъекция дипроспана (0,5 мл) в голеностопный сустав. Всем пациентам были назначены нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — диклофенак, ибупрофен, кеторо-

лак, почти у половины из них ($n=25$) между назначением препарата и исследованием проходило не более 1 сут. Помимо этого, 23 больным (38%) был назначен пентоксифиллин при сопутствующих нарушениях периферического кровообращения, включая облитерирующий эндартериит, диабетическую ангиопатию, синдром Рейно, атеросклеротическую и дисциркуляторную ангиопатию и др.

Пациенты с РА были разделены на подгруппы в зависимости от уровня активности болезни (DAS28), рентгенологической стадии РА по Штейнброкеру, СОЭ, уровня С-реактивного белка (СРБ), наличия в крови антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и ревматоидного фактора (РФ). Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Контрольную группу составили 50 здоровых доноров, включая 16 (32%) мужчин и 34 (68%) женщины в возрасте от 26 до 77 лет (средний возраст — $53,0 \pm 2,0$ года). Таким образом, основная и контрольная группы обследованных были сопоставимы по полу и по возрасту.

Исследуемая кровь и ее компоненты. Кровь для исследований у больных РА и здоровых доноров получали согласно разрешению этического комитета Казанского (Приволжского) федерального университета (выписка из протокола №7 от 04.12.2017 г.). Венозную кровь исследовали в течение 4 ч после взятия. Один образец крови, стабилизированной 3,8% цитратом натрия в соотношении 9:1 по объему, центрифугировали при 2000 g в течение 10 мин при комнатной температуре и отбирали сверху примерно 3/4 бедной тромбоцитами плазмы для коагулограммы. Для проведения теста тромбодинамики использовали бестромбоцитную плазму, которую получали путем дополнительного центрифугирования бедной тромбоцитами плазмы в течение 5 мин при 10 000 g при комнатной температуре. Второй образец цитратной крови использовали для анализа КСК. Третья проба крови была стабилизирована ЭДТА (конечная концентрация 5,48 мМ) для гематологического анализа. Четвертый образец с нестабилизированной цельной кровью смешивали с силикатным активатором (BD Vacutainer, Becton Dickinson International, США) и оставляли свертываться на 20–30 мин, затем центрифугировали при 2000 g 10 мин, чтобы получить сыворотку для биохимических и иммунологических исследований. Результаты лабораторного исследования образцов основной и контрольной групп представлены в табл. 2.

Кинетика направленного формирования сгустка в плазме крови (тромбодинамика). Метод тромбодинамики заключается в оптической регистрации направленного роста фибринового сгустка в плазме крови после контакта со вставкой-активатором, на поверхности которой иммобилизован тканевый фактор, после чего активируется свертывание крови в примыкающем слое плазмы (рис. 1, а). Процесс формирования и распространения фибринового сгустка фиксируется видеокамерой в рассеянном свете с помощью «Регистратора тромбодинамики» фирмы «ГемаКор» (Москва).

Для исследования параметров тромбодинамики брали бестромбоцитную плазму, переносили в пробирку с реагентом I (ингибитор ферментов контактной фазы), затем в пробирку с реагентом II (ацетат кальция). Полученный образец перемещали в измерительную кювету (120 мкл), погружали в него вставку-активатор с иммо-

билизированным тканевым фактором и запускали программу для регистрации образования фибрина. Его регистрировали оптически каждые 6 с в течение 30 мин. Полученные снимки были автоматически обработаны с помощью программы, которая вычисляла следующие параметры: 1) лаг-период — время, необходимое для начала образования фибрина с момента контакта плазмы с активирующей поверхностью; 2) начальная скорость роста сгустка — средняя скорость роста сгустка, рассчитанная в интервале 2–6 мин после начала роста сгустка; 3) стационарная скорость роста сгустка — средняя скорость роста сгустка, рассчитанная в интервале 15–25 мин после начала роста сгустка; 4) размер фибринового сгустка через 30 мин после контакта плазмы со вставкой-активатором; 5) плотность сгустка — показатель светорассеяния, пропорциональный плотности фибриновой сети; 6) наличие и время образования спонтанных сгустков в объеме плазмы, не прилегающем к активирующей поверхности.

Кинетика контракции сгустков крови. Кинетику и степень КСК регистрировали *in vitro* с помощью того же «Регистратора тромбодинамики» («ГемаКор», Россия), который вместо роста сгустка оптически регистрировал уменьшение его размера, т. е. сжатие сгустка

Таблица 1 Клиническая характеристика пациентов с РА ($n=60$)

Характеристика	Значение
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	57 ± 1
Длительность заболевания, годы, $M \pm \sigma$	9 ± 1
Активность заболевания по индексу DAS28 ($n=60$), n (%):	
низкая	18 (30)
средняя	21 (35)
высокая	21 (35)
Проявления основного заболевания ($n=51$), n (%):	
полиартрит	49 (82)
внеуставные проявления	8 (13)
Сопутствующие скелетно-мышечные нарушения ($n=49$), n (%):	
остеоартрит	48 (80)
остеопороз	11 (18)
Сердечно-сосудистые нарушения ($n=42$), n (%):	
гипертоническая болезнь	30 (50)
поражения сердца (гипертрофия, ИБС, пролапс митрального клапана, дилатация, экстрасистолия, гидроперикард)	23 (38)
хроническая сердечная недостаточность	26 (43)
Гематологические нарушения ($n=46$), n (%):	
анемия ($Hb < 110$ г/л)	23 (38)
тромбоцитоз ($> 420 \cdot 10^9$ /л)	8 (13)
гиперфибриногенемия ($> 4,5$ г/л)	34 (57)
лейкоцитоз ($> 9 \cdot 10^9$ /л)	4 (6)
лейкопения ($< 4 \cdot 10^9$ /л)	2 (3)
Почечные нарушения ($n=20$), n (%):	
киста почки	16 (27)
хроническая почечная недостаточность	7 (12)
Нарушения со стороны ЖКТ ($n=48$), n (%):	
стеатоз печени	9 (15)
хронический холецистит	22 (37)
хронический гастродуоденит	12 (19)
хронический гастрит	22 (37)
хронический панкреатит	10 (17)

Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Таблица 2 Лабораторные показатели у пациентов с РА и здоровых доноров, $M \pm \sigma$

Исследуемые параметры (в скобках – референсные значения)	Пациенты с РА (n=60)	Контрольная группа (n=50)
<i>Параметры гемостаза</i>		
АЧТВ, с (25–36)	34,4±0,6**	32,0±1,0
Протромбиновое время, с (9,4–12,5)	11,0±0,1*	11,3±0,1
Протромбиновый индекс, % (77–137)	109±2***	102±2
Фибриноген, г/л (1,8–4,0)	4,6±0,1***	3,8±0,1
<i>Гематологические показатели</i>		
Тромбоциты, • 10 ⁹ /л (180–320)	293±10***	228±10
Эритроциты, • 10 ¹² /л (3,7–4,7)	4,2±0,1***	4,5±0,1
Лейкоциты, • 10 ⁹ /л (4–9)	6,7±0,3***	5,3±0,2
Нейтрофилы, % (47–72)	55±2	56±1
Лимфоциты, % (17–48)	28±1**	31±1
Моноциты, % (4–10)	8,3±0,4***	6,2±0,1
Эозинофилы, % (1–5)	2,7±0,2	2,7±0,4
СОЭ, мм/ч (2–20)	34,5±2***	8,5±1,1
Гемоглобин, г/дл (11,0–16,5)	14,2±1,9***	14,2±0,2
Средний объем эритроцитов (MCV), фл (80–97)	82±2	86±1
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг (26,5–33,5)	27,0±1,1***	32±0,3
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), г/дл (31,5–36,0)	32,6±0,5***	35,5±0,1
Ширина распределения эритроцитов (RDV), % (10–15)	15,0±0,4***	13,0±0,3
Средний объем тромбоцитов (MPV), фл (6,5–11,0)	10,0±0,3***	8,1±0,1
Распределение тромбоцитов по объему (PDW), % (10–18)	11,2±1**	14,4±1,1
Тромбоцит (PCT), % (0,12–0,36)	0,28±0,02**	0,20±0,01
<i>Иммунологические параметры</i>		
IgA, мг/мл (0,8–4,0)	2,5±0,2	2,1±0,1
IgM, мг/мл (0,5–2,0)	2,4±0,1***	1,4±0,1
IgG, мг/мл (5,3–16,5)	14,7±0,9**	10,4±0,4
ЦИК, отн. ед. (0–120)	114±7**	88±5
Комплемент СН50, гемолитические единицы (50–80)	40±1***	57±1
Антитела к ДНК, МЕ/мл (25)	5,7±0,6	5,2±1,1
Антитела к кардиолипину, МЕ/мл (10)	3,6±0,6**	1,5±0,2
АЦЦП, Ед/мл (0–5)	374±67***	2,3±0,5
<i>Биохимические показатели</i>		
АЛТ, Ед/л (5–40)	18±2	21±2
АСТ, Ед/л (10–36)	19±1	18±1
Общий белок, г/л (64–84)	70±1***	73±1
Глюкоза, ммоль/л (3,8–6,1)	5,0±0,1	5,1±0,1
Креатинин, ммоль/л (62–110)	57±2***	89±2
Билирубин, ммоль/л (3,5–25)	7,6±0,5	8,3±0,4
Холестерин, ммоль/л (2,2–5,7)	4,7±0,1	4,6±0,1
Мочевая кислота, ммоль/л (202–420)	258±14***	329±16
Сывороточное железо, ммоль/л (10–34,5)	10±1***	20±1
Щелочная фосфатаза, Ед/л (40–130)	88±7	91±3
ГГТ, Ед/л (8–61)	33±6**	19±2

Примечания. АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ГГТ – γ -глутаминотрансфераза; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с контролем.

крови во времени (рис. 1, б). Для определения КСК к цитратной крови добавляли 2 мМ хлорида кальция и 1 ЕД/мл тромбина, чтобы запустить процесс свертывания крови и активировать тромбоциты. Затем в каждый из каналов прозрачной кюветы переносили по 80 мкл образца активированной крови, а саму кювету помещали в термостатируемую камеру «Регистратора тромбодинамики» при 37 °С. Изображения сгустков регистрировались автоматически каждые 15 с в течение 20 мин и были затем проанализированы с помощью специальной компьютерной программы, которая рассчитывала следующие параметры кинетики КСК: 1) конечная степень контракции – степень сжатия сгустка в процентах через 20 мин относительно его первоначального размера; 2) лаг-период – время, когда размер сгустка достигает 95% от первоначального; 3) средняя скорость контракции – степень сжатия сгустка в процентах на единицу времени; 4) площадь под кинетической кривой, отражающая механическую работу тромбоцитов по сжатию сгустка.

Лабораторные исследования гемостаза, клеточного состава крови, биохимических и иммунологических показателей. Состояние системы гемостаза оценивали на автоматизированном коагулометре ACL TOP 500 (Instrumentation Laboratory, США) по АЧТВ, протромбиновому времени (ПВ) и концентрации фибриногена, определявшейся по методу Клаусса. Клеточный состав крови изучали с помощью гематологического анализатора (ABXMicros 60, Horiba, Япония). Биохимические исследования проводили с использованием анализатора Cobas Intergra 400 plus (Cobas, Швейцария).

Уровень антител (IgG и IgM) и ЦИК определялся на автоматическом анализаторе Freedom EVO Clinic (TECAN, Германия). Концентрации АЦЦП, антител к ДНК и кардиолипину оценивались методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов производства Orgentec Diagnostika на многоканальном ридере Alegria (Orgentec, Германия). Уровень комплемента СН50 в сыворотке крови определяли фотометрически [23] на приборе КФК-3-01-30МЗ (Россия).

Статистический анализ. Статистический анализ осуществляли с использованием программного пакета GraphPad Prism 7. Нормальность распределения данных определяли по критериям Д’Агостино–Пирсона и Шапиро–Уилка. В зависимости от характера распределения достоверность различия показателей оценивали с помощью критериев Манна–Уитни или Стьюдента. Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициента линейной корреляции Пирсона (при нормальном распределении) или коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при ненормальном распределении). Для оценки достоверности использовали уровень статистической значимости 95% ($p < 0,05$). Данные в таблицах представлены в виде среднего арифметического и ошибки среднего.

Результаты

Параметры тромбодинамики у пациентов с РА в сопоставлении с другими лабораторными показателями. По данным тромбодинамики, у пациентов с РА в сравнении с контрольной группой обнаружены значимо более высокие показатели начальной и стационарной скорости роста сгустка, а также размера и оптической плот-

ности сгустка (рис. 2). Помимо этого, у 13 (22%) пациентов наблюдалось образование спонтанных сгустков на 21–29-й минуте, что в совокупности с кинетическими параметрами свидетельствует о гиперкоагуляции. Корреляционный анализ индивидуальных параметров тромбодинамики и показателей лабораторных тестов (см. табл. 2) выявил следующие значимые связи (табл. 3). Обнаружена высокая положительная корреляция оптической плотности сгустка (D) с уровнем фибриногена. Начальная скорость роста сгустка (V_i) умеренно отрицательно коррелировала с АЧТВ и уровнем аутоантител к кардиолипину и положительно коррелировала с протромбиновым временем. Стационарная скорость роста сгустка (V_{st}) отрицательно коррелировала с уровнем фибриногена. Лаг-период формирования сгустка положительно коррелировал с уровнем аутоантител к ДНК. Время образования спонтанных сгустков отрицательно коррелировало с числом моноцитов. Эти результаты подтверждают валидность теста тромбодинамики как интегрального метода изучения состояния гемостаза, который чувствителен к системному аутоиммунному воспалению и гиперкоагуляции, в том числе у пациентов с РА.

Кинетика контракции сгустков крови у пациентов с РА в сопоставлении с другими лабораторными показателями. При сравнении с контрольной группой у пациентов с РА обнаружено выраженное достоверное торможение всех стадий процесса КСК: снижение средней степени и скорости контракции,

площади под кинетической кривой, а также удлинение лаг-периода (рис. 3). Чтобы выявить возможные причины нарушения КСК при РА, ее параметры были сопоставлены с результатами тромбодинамики и других лабораторных исследований. Корреляционный анализ показателей КСК и гемокоагуляции выявил достоверные взаимосвязи, представленные в табл. 4. Степень КСК умеренно положительно коррелировала с начальной и стационарной скоростью роста сгустка по данным

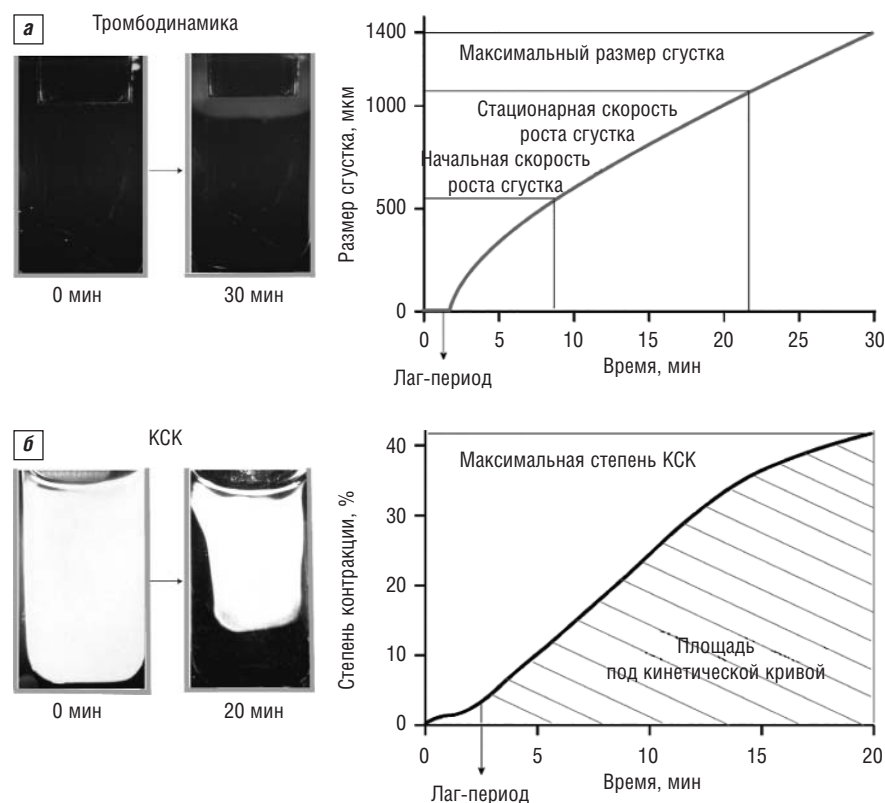


Рис. 1. Схема оптической системы, используемой для количественной оценки параметров тромбодинамики (а) и КСК (б) *in vitro*

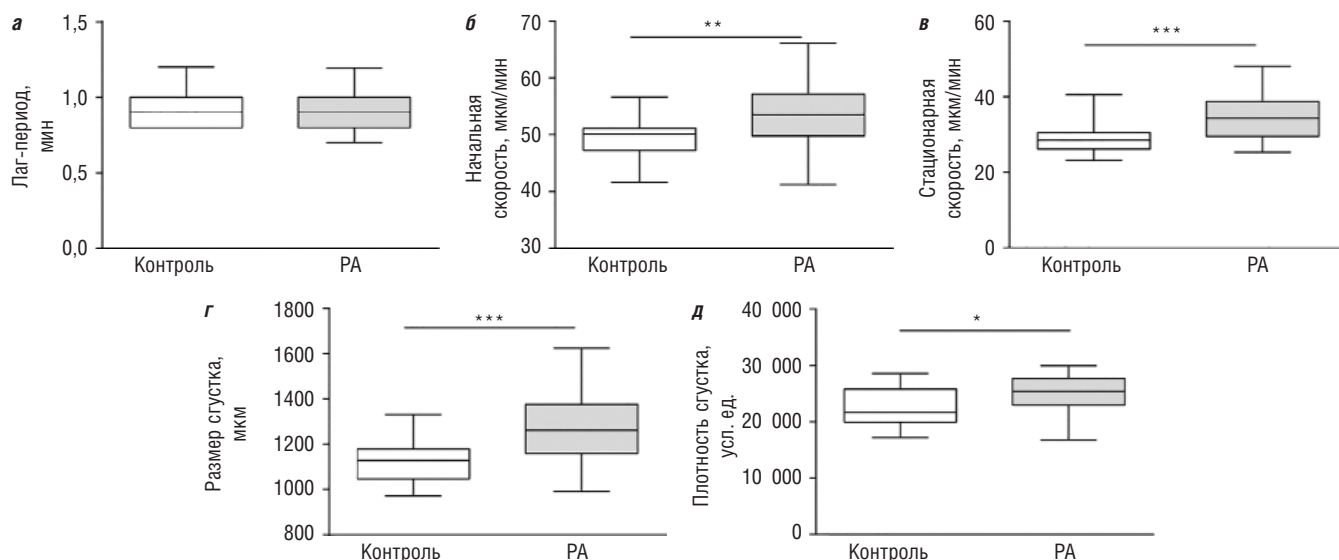


Рис. 2. Параметры тромбодинамики (а–д) у пациентов с РА (n=60) по сравнению со здоровыми донорами (n=17). * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

Таблица 3 Данные корреляционного анализа параметров тромбодинамики между собой и с другими лабораторными показателями (коэффициент корреляции Спирмена)

Параметры	Лег-период	Начальная скорость	Стационарная скорость	Размер сгустка	Плотность сгустка	Время образования спонтанных сгустков
Степень контракции	-0,067	0,233*	0,246*	0,210	0,016	-0,090
Начальная скорость	-0,214	—	0,587***	0,776***	0,081	0,399
Стационарная скорость	-0,125	0,587***	—	0,947***	0,024	-0,136
Размер сгустка	-0,169	0,776***	0,947***	—	0,073	0,013
АЧТВ	0,168	-0,384**	-0,271	-0,272	0,225	0,078
ПВ	0,043	0,272*	0,020	0,103	0,021	0,114
Фибриноген	0,177	-0,030	-0,236*	-0,175	0,535***	0,376
СОЭ	0,205	-0,051	-0,218*	-0,218	0,321*	0,262
Моноциты	0,006	-0,063	-0,015	0,007	0,074	-0,654**
Антитела к ДНК	0,435**	-0,039	-0,218	-0,125	0,103	0,162
Антитела к кардиолипину	0,220	-0,327*	-0,273	-0,273	0,219	-0,542

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

тромбодинамики, а также с протромбиновым временем и числом тромбоцитов. Отрицательная корреляция на-

блюдалась между степенью КСК и числом эритроцитов, а также концентрацией гемоглобина. Уровень тромбо-

цитов положительно коррелировал с площадью под кривой и скоростью контракции. Эти закономерности указывают на информативность теста кинетики КСК для оценки системы гемостаза.

У пациентов с РА, принимавших пентоксифиллин, степень и скорость КСК, а также площадь под кинетической кривой достоверно снижены по сравнению с пациентами, не принимающими данный препарат (рис. 4), несмотря на отсутствие достоверных различий между двумя подгруппами по степени тяжести и стадиям заболевания. Этот эффект пентоксифиллина был замечен даже на фоне общего угнетения КСК у больных РА. Ингибирующий эффект пентоксифиллина на КСК обусловлен его угнетающим влиянием на функциональное состояние тромбоцитов [24], включая их сократительную способность.

Чтобы исключить влияние НПВП на КСК, мы сравнили ее параметры у пациентов с РА, принимавших и не принимавших НПВП. Было показано, что прием НПВП не вызывал достоверных изменений КСК (данные не представлены), следовательно, выявленное снижение ее параметров в группе пациентов с РА обусловлено патогенетически и не связано с возможным антитромбоцитарным эффектом НПВП.

Связь показателей тромбодинамики и контракции сгустка крови с клиническими характеристиками РА. В табл. 5 представлены результаты изучения тромбодинамики

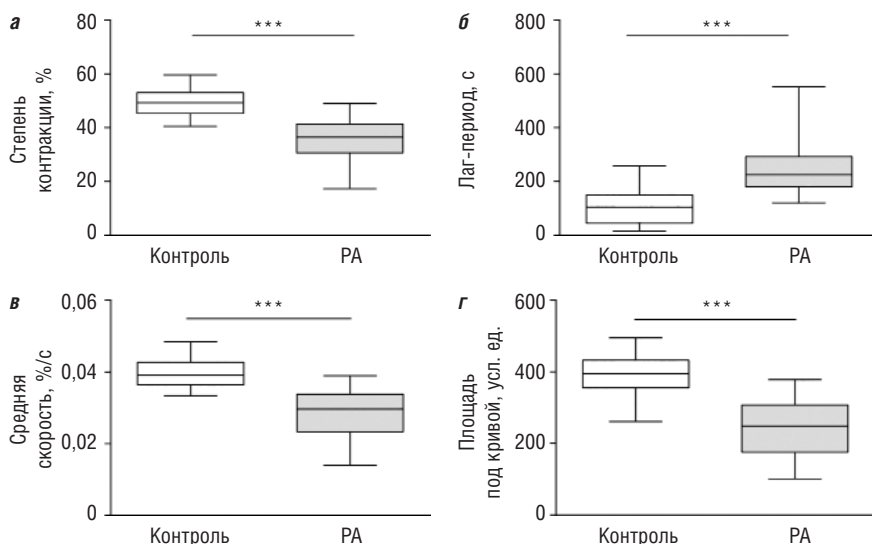


Рис. 3. Параметры КСК (а–г) у пациентов с РА (n=60) по сравнению со здоровыми донорами (n=50). *** – $p < 0,001$

Таблица 4 Данные корреляционного анализа параметров контракции сгустка крови между собой и с другими лабораторными показателями (коэффициент корреляции Спирмена)

Параметры	Степень контракции	Лег-период	Площадь под кривой	Скорость контракции
Степень контракции	—	-0,484***	0,843***	0,922***
Лег-период	-0,484***	—	-0,645***	-0,482***
Площадь под кривой	0,834***	-0,645***	—	0,902***
Скорость контракции	0,922***	-0,482***	0,902***	—
Стационарная скорость по данным тромбодинамики	0,246*	-0,196	0,113	0,183
Протромбиновое время	0,258*	-0,003	0,215	0,236
Эритроциты	-0,295*	-0,074	-0,163	-0,182
Гемоглобин	-0,255*	0,067	-0,173	-0,157
Тромбоциты	0,321*	-0,113	0,320*	0,369*

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

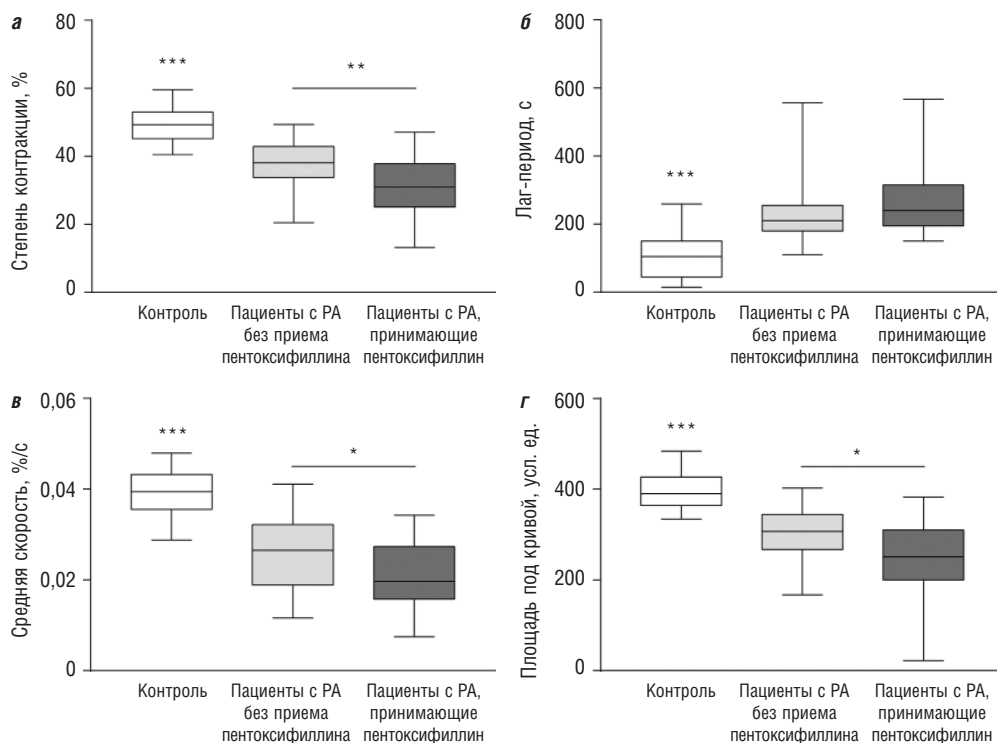


Рис. 4. Параметры КСК (а–г) у пациентов с РА, принимавших (n=23) и не принимавших (n=37) пентоксифиллин, по сравнению со здоровыми донорами (n=50). * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

и КСК у пациентов с РА в зависимости от степени выраженности системного воспаления, определяемого по СОЭ. Установлено, что увеличение СОЭ сочетается с повышенной плотностью сгустка по данным тромбодинамики, а также с более высокой скоростью и большей степенью КСК.

При серопозитивном по РФ РА степень и скорость сокращения были достоверно повышены по сравнению с серонегативным РА, в то время как параметры тромбодинамики не были связаны с наличием РФ (табл. 6).

Отмечалось значимое снижение степени и скорости КСК при II стадии РА по сравнению с III и IV стадиями за-

болевания. Остальные параметры КСК, как и показатели тромбодинамики, в этих подгруппах существенно не различались (табл. 7).

Не обнаружено достоверных различий параметров тромбодинамики и КСК в зависимости от давности заболевания, значения DAS28, а также от наличия в крови АЦЦП и от уровня СРБ.

Обсуждение

Многочисленные исследования показали, что частота артериальных и венозных тромбозов и тромбоземболии возрастает на фоне РА, хотя причины и механизмы этих

Таблица 5 Параметры КСК и тромбодинамики в зависимости от СОЭ, $M \pm \sigma$

Исследуемые параметры	СОЭ	
	<40 мм/ч (n=35)	>40 мм/ч (n=25)
<i>Параметры сокращения</i>		
Конечная степень КСК, %	33±1*	38±2*
Лаг-период, с	248±22	247±15
Средняя скорость сокращения, %/с	0,02±0,001*	0,03±0,002*
Площадь под кинетической кривой, усл. ед.	225±14*	269±16*
<i>Параметры тромбодинамики</i>		
Лаг-период, мин	0,8±0,03	0,9±0,03
Начальная скорость, мкм/мин	53±1	54±1
Стационарная скорость роста сгустка, мкм/мин	35±1	34±1
Размер сгустка, мкм	1291±27	1254±34
Плотность сгустка, усл. ед.	24 081±702*	26 262±541*

Примечание. * – $p < 0,05$.

Таблица 6 Показатели КСК и тромбодинамики в зависимости от наличия в крови РФ, $M \pm \sigma$

Исследуемые параметры	Тест на РФ	
	позитивный (n=50)	негативный (n=10)
<i>Параметры сокращения</i>		
Степень сокращения, %	36±1*	30±3
Лаг-период, с	240±13	279±51
Скорость сокращения, %/с	0,03±0,004*	0,02±0,002
Площадь под кинетической кривой, усл. ед.	250±11	218±30
<i>Параметры тромбодинамики</i>		
Лаг-период, мин	1±0,01	1±0,06
Начальная скорость, мкм/мин	53±1	54±1,5
Стационарная скорость роста сгустка, мкм/мин	34±1	36±2
Размер сгустка, мкм	1265±23	1322±49
Плотность сгустка, усл. ед.	25 050±522	24 740±1144

Примечание. * – $p < 0,05$.

Таблица 7 Параметры КСК и тромбодинамики в зависимости от рентгенологической стадии РА, $M \pm \sigma$

Исследуемые параметры	Стадия заболевания			
	I (n=5)	II (n=24)	III (n=23)	IV (n=8)
<i>Параметры контракции</i>				
Степень контракции, %	35 $\pm$ 3	32 $\pm$ 2	37 $\pm$ 2*	40 $\pm$ 2**
Лаг-период, с	201 $\pm$ 19	266 $\pm$ 25	238 $\pm$ 22	249 $\pm$ 35
Скорость контракции, %/с	0,028 $\pm$ 0,002	0,025 $\pm$ 0,002	0,029 $\pm$ 0,002	0,030 $\pm$ 0,002**
Площадь под кинетической кривой, усл. ед.	263 $\pm$ 43	216 $\pm$ 15	256 $\pm$ 19	272 $\pm$ 28
<i>Параметры тромбодинамики</i>				
Лаг-период, мин	0,9 $\pm$ 0,07	0,9 $\pm$ 0,03	0,9 $\pm$ 0,03	0,9 $\pm$ 0,05
Начальная скорость, мкм/мин	55 $\pm$ 2	53 $\pm$ 1	53 $\pm$ 1	52 $\pm$ 2
Стационарная скорость роста сгустка, мкм/мин	33 $\pm$ 1	35 $\pm$ 1	34 $\pm$ 1	34 $\pm$ 3
Размер сгустка, мкм	1261 $\pm$ 28	1293 $\pm$ 39	1253 $\pm$ 30	1275 $\pm$ 69
Плотность сгустка, усл. ед.	24 391 $\pm$ 2035	25 297 $\pm$ 678	24 440 $\pm$ 917	25 440 $\pm$ 963

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ (III и IV стадии заболевания по сравнению со II стадией).

осложнений до конца не ясны [11, 25–27]. В настоящем исследовании изменения гемостаза у пациентов с РА изучались с использованием сравнительно новых лабораторных тестов тромбодинамики и кинетики КСК, которые могут дать дополнительную информацию о клеточных и молекулярных механизмах развития тромботических осложнений при РА.

Было показано, что в крови пациентов с РА наблюдается гиперкоагуляция в сочетании с выраженным снижением способности сгустков крови к контракции, по сравнению со здоровыми людьми. Гиперкоагуляция у пациентов с РА ранее была выявлена методом ROTEM/TEG [28] и объясняется эндотелиальной дисфункцией, активацией и экспрессией тканевого фактора, а также ингибированием фибринолитической системы в сочетании с повышением в крови уровней воспалительных маркеров, таких как СРБ и фибриноген [12, 29]. Что касается впервые выявленного нарушения КСК при РА, то оно прежде всего связано с дисфункцией тромбоцитов, как это было показано ранее при некоторых других протромботических состояниях [20, 30, 31], включая аутоиммунную патологию [21].

Увеличение числа тромбоцитов при РА напрямую связано с признаками воспаления, такими как повышение СОЭ, уровня СРБ и других белков острой фазы, появлением РФ, лейкоцитозом и др. [32, 33]. Хроническая активация тромбоцитов сопровождается экспрессией фосфатидилсерина, формированием прокоагулянтной поверхности и высвобождением большого количества тромбоцитарных микровезикул, также обладающих прокоагулянтной активностью и высоким протромботическим потенциалом [34]. В пользу того, что тромбоциты при РА находятся в стимулированном состоянии в результате системного воспаления, говорит обнаруженное нами повышение степени и скорости КСК при СОЭ >40 мм/ч. Об этом же говорит тот факт, что при серопозитивном РА степень и скорость контракции выше, чем при серонегативном. Наиболее вероятным прямым активатором тромбоцитов при РА являются циркулирующие иммунные комплексы, действующие на тромбоциты через рецепторы Fc γ RIIA [4],

в том числе образованные АЦП [4, 35].

Однако, несмотря на относительный тромбоцитоз и системную активацию тромбоцитов, по мере развития патологического процесса их функциональное состояние нарушается вследствие энергетического истощения и вторичной рефрактерности [36, 37], что объясняет обнаруженное нами угнетение КСК при РА. Зависимость КСК от функционального состояния тромбоцитов подтверждается ингибирующим эффектом пентоксифиллина (см. рис. 4), который известен способностью подавлять активность тромбоцитов [24]. Однако следует подчеркнуть, что обнаруженное нами угнетение КСК при РА не связано с возможной антитромбоцитарной активностью лекарственных препаратов

(см. рис. 4) и обусловлено патологическими изменениями клеточного и белкового состава крови. Высокая концентрация фибриногена в крови пациентов с РА, выявляемая в том числе по повышению оптической плотности сгустка в тесте тромбодинамики, может быть дополнительной причиной уменьшения степени КСК [19]. Важно отметить, что повышение плотности фибриновой сети и изменение ее структуры [38] при гиперфибриногенемии может способствовать снижению проницаемости фибриновой сети для фибринолитических ферментов, дополнительно увеличивая протромботический потенциал [29].

Заключение

Полученные результаты показывают, что параметры тромбодинамики и КСК у пациентов с РА достоверно изменены. По данным тромбодинамики обнаружено увеличение скорости роста, размера и плотности сгустка плазмы у пациентов с РА по сравнению со здоровыми донорами, что указывает на хроническую гиперкоагуляцию. При РА отмечается снижение степени и скорости КСК, площади под кинетической кривой и удлинение лаг-периода по сравнению со здоровыми донорами, что в совокупности указывает на дисфункцию тромбоцитов и патологические изменения клеточного и белкового состава крови. При II рентгенологической стадии заболевания обнаружено достоверное снижение степени и скорости КСК по сравнению с III и IV стадиями. Связь обнаруженных изменений с воспалением подтверждается ассоциацией повышения СОЭ с большой степенью и скоростью КСК, а также увеличением плотности сгустка по данным тромбодинамики. Кроме того, у пациентов с серопозитивным РА степень и скорость КСК достоверно повышены по сравнению с серонегативным РА, что может быть обусловлено иммунной активацией тромбоцитов в результате системного воспаления. Полученные результаты свидетельствуют о наличии изменений тромбоцитарного и плазменного гемостаза при РА. Тесты тромбодинамики и КСК могут быть использованы для выявления предтромботического состояния, обусловленного системным воспалением.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Благодарности

Авторы выражают благодарность ООО «ГемаКор» (Москва) за предоставление регистратора тромбодинамики, использованного в данной работе.

Работа выполнена при поддержке Программы Правительства Российской Федерации по повышению конкурентоспособности Казанского (Приволжского) федерального университета среди мировых научно-образовательных центров, а также при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук (AAAA-A18-118012390250-0) и грантов Российского фонда фундаментальных исследований 19-015-00075, 19-51-15004 и 18-415-160004 (совместный с Республикой Татарстан).

разования Российской Федерации в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук (AAAA-A18-118012390250-0) и грантов Российского фонда фундаментальных исследований 19-015-00075, 19-51-15004 и 18-415-160004 (совместный с Республикой Татарстан).

Acknowledgement

The authors are grateful to the ООО «GemaKor» (Moscow) for providing a thrombodynamics recorder used in this investigation.

This work was supported by the Program of the Government of the Russian Federation to increase the competitiveness of Kazan (Volga) Federal University among the world's research and educational centers, as well as by the Ministry of science and higher education of the Russian Federation as part of the Basic Research Program of the state academies of sciences (AAAA18-118012390250-0) and grants from the Russian Foundation for Basic Research 19-015-00075, 19-51-15004 and 18-415-160004 (joint with the Republic of Tatarstan).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mameli A, Barcellona D, Marongiu F. Rheumatoid arthritis and thrombosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(5):846-55.
- Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):32-9. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39 [Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Al'manakh Klinicheskoi Meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):32-9. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39 (In Russ.)].
- Olumuyiwa-Akeredolu OO, Page MJ, Soma P, Pretorius E. Platelets: emerging facilitators of cellular crosstalk in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(4):237-48. doi: 10.1038/s41584-019-0187-9
- Stack JR, Madigan A, Helbert L, et al. Soluble glycoprotein VI, a specific marker of platelet activation is increased in the plasma of subjects with seropositive rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188027. doi: 10.1371/journal.pone.0188027
- Van den Oever IA, Sattar N, Nurmohamed MT. Thromboembolic and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: role of the haemostatic system. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):954-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204767
- Сатыбалдыева МА, Решетняк ТМ, Середавкина НВ и др. Факторы риска венозных тромбозов у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(6):692-6. doi: 10.14412/1995-4484-2018-692-696 [Satybalдыеva MA, Reshetnyak TM, Seredavkina NV, et al. Risk factors for venous thromboses in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):692-6. doi: 10.14412/1995-4484-2018-692-696 (In Russ.)].
- Сатыбалдыева МА, Решетняк ТМ, Середавкина НВ и др. Факторы риска развития венозных тромбозомболических осложнений у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(4):398-403. doi: 10.14412/1995-4484-2016-398-403 [Satybalдыеva MA, Reshetnyak TM, Seredavkina NV, et al. Risk factors for venous thromboembolic events in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(4):398-403. doi: 10.14412/1995-4484-2016-398-403 (In Russ.)].
- Сатыбалдыева МА. Ревматоидный артрит и венозные тромбозомболические осложнения. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(4):456-62. doi: 10.14412/1995-4484-2016-456-462 [Satybalдыеva MA. Rheumatoid arthritis and venous thromboembolic events. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(4):456-62. doi: 10.14412/1995-4484-2016-456-462 (In Russ.)].
- Чельдиева ФА, Решетняк ТМ. Ревматоидный артрит: некоторые компоненты гемостаза и воспаление. *Современная ревматология*. 2019;13(3):87-94. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-87-94 [Cheldieva FA, Reshetnyak TM. Rheumatoid arthritis: some components of hemostasis and inflammation. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):87-94. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-87-94 (In Russ.)].
- Ungprasert P, Srivali N, Spanuchart I, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2014;33(3):297-304. doi: 10.1007/s10067-014-2492-7
- Liang KP, Liang KV, Matteson EL, et al. Incidence of noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis and relationship to extra articular disease manifestations. *Arthritis Rheum*. 2006;54(2):642-8. doi: 10.1002/art.21628
- Zoller B, Li X, Sundquist J, et al. Autoimmune diseases and venous thromboembolism: a review of the literature. *Am J Cardiovasc Dis*. 2012;2:171-83.
- Beinsberger J, Heemskerk JW, Cosmans JM. Chronic arthritis and cardiovascular disease: altered blood parameters give rise to a prothrombotic propensity. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):345-52. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.06.006
- Melki I, Tessandier N, Zufferey A, Boilard E. Platelet microvesicles in health and disease. *Platelets*. 2017;28(3):214-21. doi: 10.1080/09537104.2016.1265924
- Santos MJ, Carmona-Fernandes D, Canhã o H, et al. Early vascular alterations in SLE and RA patients — a step towards understanding the associated cardiovascular risk. *PLoS One*. 2012;7(9):e44668. doi: 10.1371/journal.pone.0044668
- Juhan-Vague I, Pyke SD, Alessi MC, et al. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. ECAT Study Group. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities. *Circulation*. 1996;94(9):2057-63. doi: 10.1161/01.CIR.94.9.2057
- Sinauridze EI, Vuimo TA, Tarandovskiy ID, et al. Thrombodynamics, a new global coagulation test: Measurement of heparin efficiency. *Talanta*. 2018;180:282-91. doi: 10.1016/j.talanta.2017.12.055

18. Balandina AN, Koltsova EM, Teterina TA, et al. An enhanced clot growth rate before in vitro fertilization decreases the probability of pregnancy. *PLoS One*. 2019;14(5):e0216724. doi: 10.1371/journal.pone.0216724
19. Tutwiler V, Litvinov RI, Lozhkin AP, et al. Kinetics and mechanics of clot contraction are governed by molecular and cellular blood composition. *Blood*. 2016;127(1):149-59. doi: 10.1182/blood-2015-05-647560
20. Tutwiler V, Peshkova AD, Andrianova IA, et al. Blood clot contraction is impaired in acute ischemic stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(2):271-9. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308622
21. Le Minh G, Peshkova AD, Andrianova IA, et al. Impaired contraction of blood clots is a novel prothrombotic mechanism in systemic lupus erythematosus. *Clin Sci*. 2018;232(2):243-54. doi: 10.1042/CS20171510
22. Каратеев ДЕ, Олюнин ЮА, Лучихина ЕЛ. Новые квалификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2019 шаг вперед к ранней диагностике. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(1):10-15. doi: 10.14412/1995-4484-2011-861 [Karateev DE, Olyunin YuA, Luchikhina EL. New ACR/EULAR 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis: a step forward in its early diagnosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(1):10-5. doi: 10.14412/1995-4484-2011-861 (In Russ.)].
23. Costabile M. Measuring the 50% haemolytic complement (CH50) activity of serum. *J Vis Exp*. 2010;37:e1923. doi: 10.3791/1923
24. Magnusson M, Gunnarsson M, Berntorp E, et al. Effects of pentoxifylline and its metabolites on platelet aggregation in whole blood from healthy humans. *Eur J Pharmacol*. 2008;581(3):290-5. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.11.054
25. Chung WS, Peng CL, Lin CL, et al. Rheumatoid arthritis increases the risk of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(10):1774-80. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203380
26. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003;107(9):1303-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000054612.26458.B2
27. Kim KJ, Baek IW, Park KS, Association between antiphospholipid antibodies and arterial thrombosis in patients with rheumatoid arthritis. *Lupus*. 2017;26(1):88-94. doi: 10.1177/0961203316658557
28. Tü rk SM, Cansu DÜ, Teke HÜ, et al. Can we predict thrombotic tendency in rheumatoid arthritis? A thromboelastographic analysis (with ROTEM). *Clin Rheumatol*. 2018;37(9):2341-9. doi: 10.1007/s10067-018-4134-y
29. Göbel K, Eichler S, Wiendl H, et al. The coagulation factors fibrinogen, thrombin, and factor XII in inflammatory disorders – a systematic review. *Front Immunol*. 2018;9:1731. doi: 10.3389/fimmu.2018.01731
30. Peshkova AD, Safiullina SI, Evtugina NG, et al. Premorbid hemostasis in women with a history of pregnancy loss. *Thromb Haemost*. 2019;119(12):1994-2004. doi: 10.1055/s-0039-1696972
31. Peshkova AD, Malyasev DV, Bredikhin RA, et al. Contraction of blood clots is impaired in deep vein thrombosis. *BioNanoScience*. 2016;6(4):457-9. doi: 10.1007/s12668-016-0251-8
32. Olumuyiwa-Akeredolu OO, Pretorius E. Platelet and red blood cell interactions and their role in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2015;35(12):1955-64. doi: 10.1007/s00296-015-3300-7
33. Yazici S, Yazici M, Erer B, et al. The platelet indices in patients with rheumatoid arthritis: mean platelet volume reflects disease activity. *Platelets*. 2010;21(2):122-5. doi: 10.3109/09537100903474373
34. Gasparyan AY, Stavropoulos-Kalinoglou A, Mikhailidis DP, et al. Platelet function in rheumatoid arthritis: arthritic and cardiovascular implications. *Rheumatol Int*. 2011;31(2):153-64. doi: 10.1007/s00296-010-1446-x
35. Habets KL, Trouw LA, Levarht EW, et al. Anti-citrullinated protein antibodies contribute to platelet activation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:209. doi: 10.1186/s13075-015-0665-7
36. Heemskerk JW, Kuijpers MJ, Munnix IC, Siljander PR. Platelet collagen receptors and coagulation. A characteristic platelet response as possible target for antithrombotic treatment. *Trends Cardiovasc Med*. 2005;15(3):86-92. doi: 10.1016/j.tcm.2005.03.003
37. Vasina EM, Cauwenberghs S, Staudt M, et al. Aging- and activation-induced platelet microparticles suppress apoptosis in monocytic cells and differentially signal to proinflammatory mediator release. *Am J Blood Res*. 2013;3(2):107-23.
38. Litvinov RI, Nabiullina RM, Zubairova LD, et al. Lytic susceptibility, structure, and mechanical properties of fibrin in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2019;10:1626. doi: 10.3389/fimmu.2019.01626

Пешкова А.Д. <http://orcid.org/0000-0002-8790-1818>

Евдокимова Т.А. <http://orcid.org/0000-0001-6029-7975>

Сибгатуллин Т.Б. <http://orcid.org/0000-0002-8898-3165>

Атауллаханов Ф.И. <https://orcid.org/0000-0003-3403-181X>

Литвинов Р.И. <http://orcid.org/0000-0003-0643-1496>

Барицитиниб: новые возможности фармакотерапии ревматоидного артрита и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний

Насонов Е.Л.^{1,2}, Ли́ла А.М.^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; ³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия.
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
³125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр.1

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;
²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ³2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993

Контакты:
Евгений Львович Насонов;
nasonov@iramn.ru

Contact:
Evgeny Nasonov;
nasonov@iramn.ru

Поступила 10.04.2020



Насонов Е.Л. –
научный руководитель
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой,
академик РАН, профессор,
докт. мед. наук



Ли́ла А.М. –
директор
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой,
профессор,
докт. мед. наук

Расшифровка механизмов патогенеза иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) в сочетании с разработкой широкого спектра генно-инженерных биологических препаратов относится к числу крупных достижений медицины XXI в. Новое перспективное направление фармакотерапии ИВРЗ связано с созданием так называемых «таргетных» пероральных лекарственных препаратов, к которым в первую очередь относятся ингибиторы Янус-киназы (JAK). В обзоре представлены новые данные, касающиеся эффективности и безопасности нового ингибитора JAK – барицитиниба – при ревматоидном артрите и других ИВРЗ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; ингибиторы Янус-киназы; барицитиниб.

Для ссылки: Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Барицитиниб: новые возможности фармакотерапии ревматоидного артрита и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2020;58(3):304–316.

BARICITINIB: NEW PHARMACOTHERAPY OPTIONS FOR RHEUMATOID ARTHRITIS AND OTHER IMMUNE-MEDIATED INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

Nasonov E.L.^{1,2}, Lila A.M.^{1,3}

Deciphering the mechanisms of the pathogenesis of immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (IMIRDs) in conjunction with designing a wide range of biological agents is one of the major medical advances in the 21st century. A new promising area of pharmacotherapy for IMIRDs is associated with the design of the so-called targeted oral medications that primarily include Janus kinase (JAK) inhibitors. The review presents new data on the efficacy and safety of the new JAK inhibitor baricitinib in treating rheumatoid arthritis and other IMIRDs.

Keywords: rheumatoid arthritis; Janus kinase inhibitors; baricitinib.

For reference: Nasonov EL, Lila AM. Baricitinib: new pharmacotherapy options for rheumatoid arthritis and other immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(3):304–316 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-304-316

Расширение возможностей фармакотерапии ревматоидного артрита (РА) и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), в отношении как эффективности, так и безопасности, несомненно относится к числу наиболее приоритетных задач современной ревматологии [1–3]. Новым классом «таргетных» (т) базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), которые

находят все более широкое применение в клинической практике, являются низкомолекулярные химически синтезированные препараты, модулирующие внутриклеточную сигнализацию цитокинов, они получили название ингибиторов Янус-киназы (JAK) [4, 5]. В настоящее время для лечения РА зарегистрированы три ингибитора JAK: тофацитиниб (ТОФА) [6, 7], барицитиниб (БАРИ) [8–10] и упадацитиниб

ниб (УПА) [11, 12], которые как класс препаратов, согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги (EULAR) [13] и Ассоциации ревматологов России (АРР) [14], могут использоваться в качестве «второй линии» терапии РА при недостаточной эффективности метотрексата (МТ) и других стандартных (с) БПВП. В наших предыдущих публикациях [5] и в многочисленных обзорах других авторов [4, 15–17] детально рассмотрены механизмы действия, клиническая эффективность и безопасность ингибиторов JAK при РА, обсуждены перспективы их применения в медицине. Целью обзора является анализ накопленных в настоящее время данных, касающихся места БАРИ в лечении РА и перспектив его применения при других ИВРЗ.

БАРИ — селективный, обратимый ингибитор JAK1 и JAK2, концентрация максимального ингибирования (IC_{50}) которым этих ферментов составляет соответственно 5,9 и 5,7 ммоль/л [18]. На основании фармакокинетического/фармакодинамического моделирования было показано, что оптимальное соотношение «польза/риск» достигается при использовании препарата в дозе 4 мг 1 раз в день (БАРИ 4 мг) или 2 мг 1 раз в день (БАРИ 2 мг) [19]. После перорального приема максимальная концентрация в плазме (C_{max}) достигается в течение 1 ч, абсолютная биодоступность составляет 79%. Прием пищи не оказывает влияния на фармакокинетику препарата [20]. У пациентов с РА равновесное состояние C_{max} и площадь под кривой (AUC) в 1,5–2 раза выше, чем у здоровых доноров. БАРИ на 50% связывается с белками плазмы, объем распределения после внутривенного введения составляет 76 л. Метаболизм БАРИ опосредуется CYP3A4 (цитохром P450), <10% препарата подвергается биотрансформации. БАРИ элиминируется из организма преимущественно почками (75%), на 20% — кишечником, период полувыведения составляет 12,5 ч. При наличии умеренной почечной недостаточности (клиренс креатинина 30–60 мг/мин) рекомендуется назначать БАРИ в дозе 2 мг в день, а при снижении клиренса <30 мл/мин прием БАРИ противопоказан. Поскольку наряду с CYP3A4 субстратом для БАРИ является OAT3 (organic anion transporter 3), следует ограничить прием БАРИ у пациентов, получающих лечение ингибиторами OAT3 (пробенецид, лефлуномид и др.). На фоне лечения БАРИ наблюдается небольшое увеличение уровня креатинина, отражающее снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которое остается стабильным и не приводит к нарушению функции почек.

На клеточном уровне (cell-base assay) БАРИ в концентрации <50 нмоль/л подавляет внутриклеточную сигнализацию широкого спектра цитокинов (см. далее), регулирующих в первую очередь JAK1 и JAK2. Эффективность БАРИ (подавление формирования паннуса и деструкции костной ткани) продемонстрирована при изучении нескольких мышинных моделей РА [18]. Интересно, что на модели коллагенового артрита у мышей было показано, что противовоспалительное действие БАРИ в определенной степени зависит от хронобиологических колебаний концентрации цитокинов и более выражено при назначении препарата в ZT (zeitgeber time) в 0 часов, чем в 12 часов [21].

Общая характеристика

Эффективность и безопасность БАРИ (дозы 2 мг и 4 мг в день) были детально изучены в четырех многоцентровых международных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) фазы III, включающих более 4 тыс. па-

циентов с РА: RA-BEACON [22–24], RA-BUILD [25, 26], RA-BEAM [27, 28], RA-BEGIN [29, 30], а также в долгосрочном расширенном исследовании RA-BEYOND, в которое вошли пациенты, завершившие соответствующие РКИ. В РКИ включались как пациенты, не получавшие ранее терапию БПВП (RA-BEGIN), так и пациенты, резистентные к МТ (RA-BEAM), другим сБПВП (RA-BUILD) и ингибиторам фактора некроза опухоли α (ФНО α) или генно-инженерным препаратам (ГИБП) с другим механизмом действия (RA-BEACON). У всех пациентов имел место активный РА (≥ 6 болезненных суставов из оцениваемых 68 и ≥ 6 припухших суставов из 66), увеличение концентрации высокочувствительного (вч) С-реактивного белка (СРБ) ≥ 3 мг/мл [22], $\geq 3,6$ мг/мл [25, 29] или ≥ 6 мг/мл [27]. Критериями исключения были тяжелые коморбидные заболевания, в том числе инфекции [22, 25, 27, 29] и снижение СКФ <40 мл/мин/1,73 м². Пациенты с $40 \leq$ СКФ <60 мл/мин/1,73 м² получали БАРИ 2 мг. Терапия «спасения» (rescue) БАРИ (4 мг) назначалась через 16 нед [22, 25, 27] или через 24 нед [29] пациентам, у которых снижение числа болезненных и припухших суставов было <20% по сравнению с исходным. Первичными «конечными точками» всех РКИ было 20% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) — ACR20. Допускалось включение пациентов с латентным туберкулезом, если они получали соответствующую профилактическую терапию в течение 4 нед до рандомизации.

Эффективность

Данные об эффективности БАРИ при РА по результатам РКИ фазы III представлены в табл. 1. В РКИ RA-BEGIN [29] вошли пациенты с ранним РА (средняя длительность болезни — 0,2 года), 92% из которых не получали БПВП, а у 8% допускалось лечение МТ в течение ≤ 3 нед. Установлено, что монотерапия БАРИ и комбинированная терапия БАРИ и МТ более эффективны, чем монотерапия МТ. Через 24 нед монотерапия БАРИ 4 мг и комбинированная терапия БАРИ и МТ не уступали монотерапии МТ (non-inferiority) по ACR20 и были более эффективными в отношении всех вторичных «конечных точек» (индексы DAS28, CDAI, SDAI, HAQ-DI и др.), чем монотерапия МТ. Важно, что эффект терапии БАРИ развивался очень быстро (в течение первой недели) и сохранялся на протяжении всего времени проведения исследования. Через 24 нед динамика прогрессирования деструкции суставов по данным рентгенологического исследования, включая модифицированный общий счет Шарпа / ван дер Хейде (modified total Sharp / van der Heijde score, mTSS), число эрозий и сужение суставной щели по сравнению с исходным, была достоверно меньше на фоне комбинированной терапии БАРИ и МТ, так же как и число пациентов без рентгенологического прогрессирования ($p \leq 0,01$). При более детальном анализе полученных данных оказалось, что, независимо от характера терапии, увеличение риска прогрессирования деструкции суставов было связано с исходно высоким уровнем вчСРБ и значений индекса CDAI, а также курением, женским полом, низкой массой тела. Эффективность терапии (DAS28-СРБ $\leq 3,2$ или SDAI ≤ 11) ассоциировалась с менее выраженным прогрессированием структурных изменений в суставах [31]. Важные с практической точки зрения результаты были получены при предварительном анализе результатов продолжающегося исследования RA-BEYOND [32], в которые включены паци-

Таблица 1 Эффективность БАРИ при РА по данным РКИ фазы III

Исследование, источники, описание (число больных)	Длительность, мес	Терапия	Эффект по ACR, %			DAS28-CPB	
			ACR20	ACR50	ACR70	<2,6, %	<3,2, %
Резистентные к МТ или БПВП							
RA-BUILD [25, 26], стабильная доза БПВП (n=684)	3	БАРИ 2 мг	66***	34***	18***	26***	36***
		БАРИ 4 мг	62***	33***	18***	26***	39***
		ПЛ	39	13	3	9	17
Резистентные к ингибиторам ФНОα							
RA-BEACON [22–24], стабильная доза МТ (n=527)	3	БАРИ 2 мг	49***	20**	13***	11*	24*
		БАРИ 4 мг	55***	28***	11**	16***	31***
		ПЛ	27	8	2	4	9
	6	БАРИ 2 мг	45***	23*	13***	11***	20*
		БАРИ 4 мг	46***	29***	17***	22***	33***
		ПЛ	27	8	2	4	9
Монотерапия							
RA-BEGIN [29, 30] (n=588)	6	БАРИ 4 мг	77**	60**	42***	40***	57***
		БАРИ 4 мг + МТ	78***	63***	40***	49***	63***
		МТ	62	43	21	24	38
	12	БАРИ 4 мг	73*	57*	42*	44***	57***
		БАРИ 4 мг + МТ	73*	62*	46*	49***	63***
		МТ	56	38	25	13	27
Сравнение с АДА							
RA-BEAM [27, 28], стабильная доза МТ (n=1307)	3	БАРИ 4 мг	70***	45***	19***	24***	44***
		АДА 40 мг	61***	35***	13***	19***	35***
		ПЛ	40	17	5	4	14
	6	БАРИ 4 мг	74***	51***	30***	34***	52***
		АДА 40 мг	66***	45***	22***	32***	48***
		ПЛ	37	19	8	8	19

Примечание. ПЛ – плацебо; АДА – адалимумаб. * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,001$; *** – $p \leq 0,001$; **** – $p \leq 0,0001$.

енты, завершившие РКИ RA-BEGIN. Его целью было оценить эффективность и безопасность поддерживающей монотерапии БАРИ 4 мг у пациентов, у которых проводилось «переключение» с монотерапии МТ на монотерапию БАРИ или после отмены МТ, у получавших комбинированную терапию БАРИ и МТ. Установлено, что на фоне монотерапии БАРИ более чем у половины пациентов сохраняются приемлемая воспалительная активность и функциональное состояние или отмечается положительная динамика этих параметров. У пациентов, находившихся на монотерапии МТ, «переключение» на монотерапию БАРИ ассоциировалось со снижением активности заболевания. Примечательно, что у пациентов с сохраняющейся активностью заболеваний на фоне монотерапии БАРИ последующее назначение МТ приводило к снижению активности заболевания. Представляют интерес также данные о том, что назначение БАРИ пациентам, находившимся на монотерапии МТ, приводило к быстрому снижению активности заболевания до такого же уровня, как и у пациентов, получавших БАРИ с момента включения в исследование [33]. Тем не менее, поскольку у пациентов с «отсроченным» назначением БАРИ наблюдалась тенденция к более выраженному прогрессированию деструкции суставов, поиск «предикторов» необходимости раннего назначения комбинированной терапии БАРИ и МТ представляет несомненный интерес и требует дальнейшего изучения.

В РКИ RA-BEAM [27, 28], в которое были включены пациенты с развернутым РА (средняя продолжительность заболевания – 10 лет), сравнивалась эффективность БАРИ 4 мг с моноклональными антителами (МАТ) к ФНО α адалимумабом (АДА) и ПЛ. Подавляющее большинство пациентов, вначале получавших базовую терапию МТ и ПЛ, были «переключены» на прием БАРИ 4 мг между 24-й и 52-й не-

делями. В комбинации с МТ лечение БАРИ ассоциировалось со значительно более существенным улучшением по критериям ACR20/50/70 (через 12 нед), динамике DAS28-CPB, чем в контроле. Как и в предыдущем РКИ, отмечен быстрый (первая неделя) и стойкий (до 24-й недели) эффект терапии БАРИ. Следует также обратить внимание на более высокую частоту достижения ремиссии (SDAI и Boolean) и низкой активности (SDAI) через 12 нед. Лечение БАРИ приводило к более выраженному замедлению деструкции суставов (24-я и 52-я недели) и нарастанию числа пациентов, у которых отсутствовало прогрессирование деструкции суставов. При сравнении с АДА выявлена более высокая эффективность БАРИ (через 12 нед) по критериям ACR50/70 и DAS28-CPB. Хотя частота ремиссии (SDAI) в сравниваемых группах была сходной, у большего числа пациентов, леченных БАРИ, по сравнению с получавшими АДА, отмечена низкая активность заболевания (индексы SDAI, DAS28-CPB $\leq 3,2$ CDAI ≤ 10 ; $p < 0,05$ во всех случаях) через 12 и 52 нед. Различий в отношении влияния на прогрессирование деструкции суставов между группами, получавшими БАРИ и АДА, не отмечено. Примечательно, что «переключение» с АДА на БАРИ 4 мг (без отмывки) у пациентов с недостаточным эффектом терапии АДА ассоциировалось со снижением активности, уменьшением боли и улучшением функционального статуса пациентов [34]. Сходные данные о сохранении эффекта терапии после «переключения» с АДА (24–48 нед) на БАРИ получены при анализе материалов исследования RA-BEYOND [35].

В РКИ RA-BUILD вошли пациенты с развернутой стадией РА (длительность заболевания в среднем 8 лет), получавшие без достаточного эффекта как минимум один сБПВП в течение 12 нед (8 нед в стабильной дозе) до рандомизации [25]. Большинство пациентов (49%) получали

монотерапию МТ или МТ в комбинации с другими сБПВП (23%). Через 12 нед эффективность терапии (ACR20, DAS28-СРБ и др.) в группе БАРИ 4 мг была достоверно выше, чем в группе ПЛ. Отмечено быстрое (в течение первой недели) развитие эффекта ($p < 0,05$ для всех перечисленных выше параметров), который сохранялся 24 нед. Через 12 нед число пациентов, достигших ремиссии (SDAI), в группе БАРИ было достоверно выше, чем в контроле ($p < 0,001$), и эти различия сохранялись в течение 24 нед (15% против 4%; $p < 0,005$). В целом сходные данные получены при использовании низкой дозы БАРИ (2 мг). Лечение БАРИ ассоциировалось с достоверным торможением прогрессирования деструкции суставов по сравнению с ПЛ, но было более выражено на фоне БАРИ 4 мг, чем БАРИ 2 мг [36]. Более высокая эффективность БАРИ 2 мг и 4 мг отмечена и при анализе вторичных «конечных точек»: ACR50/70, SDAI (низкая активность, ремиссия, включая критерии Boolean; $p < 0,001$ во всех случаях). Установлено также, что эффективность БАРИ (ACR20 и CDAI ≤ 10) не зависит от типа применяемых сБПВП и приема глюкокортикоидов (ГК) [37].

Особый интерес представляет РКИ RA-BEACON [22], посвященное изучению эффективности БАРИ (2 мг и 4 мг) у пациентов с длительно текущим (в среднем 14 лет) РА, резистентных к терапии одним или более ГИБП (ингибиторы ФНО α и ГИБП с другим механизмом действия). В него вошли пациенты, получавшие не менее двух сБПВП ≥ 12 нед (в стабильной дозе ≥ 8 нед). ГИБП были отменены как минимум за 4 нед (МАТ к В-клеткам ритуксимаб — за 6 мес и более) до рандомизации. Через 12 нед эффективность БАРИ по сравнению с контролем была выше в отношении всех основных индексов (ACR20/50/70, DAS28-СРБ, SDAI). Однако по числу пациентов, достигших ремиссии (SDAI), сравниваемые группы не различались. Тем не менее при использовании для оценки ремиссии индексов DAS28-СРБ и DAS28-СОЭ частота ремиссии на фоне БАРИ была достоверно выше ($p < 0,05$), чем ПЛ. Через 12 нед частота достижения низкой активности болезни также была выше в группе БАРИ (2 мг и 4 мг), чем ПЛ ($p < 0,05$), а через 24 нед ремиссия и низкая активность чаще наблюдались у пациентов, получавших БАРИ 4 мг, чем ПЛ ($p < 0,05$). При использовании БАРИ 2 мг частота достижения низкой активности превосходила ПЛ только при использовании для оценки индексов DAS28-СРБ и SDAI. Предикторами недостаточной эффективности БАРИ 2 мг были большое число неэффективных ГИБП, интенсивность боли и снижение функциональной активности в анамнезе [38]. При более детальном анализе полученных результатов оказалось, что в целом по группе по эффективности (ACR20) БАРИ 4 мг достоверно превосходит ПЛ: отношение шансов (ОШ) составило через 12 нед 3,4, а через

24 нед — 2,4. При этом более выраженный эффект БАРИ не зависел от характеристик пациентов, включая возраст, массу тела, серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), применения ГК, числа неэффективных ГИБП независимо от механизма их действия.

В рамках программы долгосрочного расширенного исследования RA-BEYOND была изучена возможность модификации терапии БАРИ 4 мг у пациентов, у которых была достигнута стойкая ремиссия (в течение 15 мес), в отношении поддержания эффекта при переводе на БАРИ 2 мг. Через 48 нед как у пациентов, продолжающих получать БАРИ 4 мг, так и у «переключенных» на БАРИ 2 мг частота сохранения ремиссии (40 и 33% соответственно) и низкой активности (80 и 67% соответственно) достоверно не различалась [39]. В то же время у пациентов группы БАРИ 2 мг отмечено умеренное, но стойкое нарастание активности заболевания в течение 12, 24 и 48 нед. Частота обострений в группе БАРИ 2 мг была достоверно выше, чем БАРИ 4 мг (37 и 23% соответственно; $p = 0,001$). В другом исследовании было показано, что временное прерывание лечения БАРИ не приводило к минимальному нарастанию активности заболевания, которая быстро возвращалась к исходной при возобновлении терапии [40].

По данным всех РКИ фазы III, наряду со снижением воспалительной активности заболевания лечение БАРИ ассоциировалось с достоверной нормализацией HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index) — опросника состояния здоровья, включающего оценку нарушения жизнедеятельности и интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ; табл. 2).

Безопасность

Безопасность и переносимость БАРИ у пациентов с РА оценивались в нескольких РКИ [22, 25, 27, 29, 41–43]. В целом профиль безопасности БАРИ (2 мг и 4 мг) был удовлетворительным и не зависел от базовой терапии сБПВП. По данным РКИ RA-BEACON [22] и RA-BEAM [27], частота нежелательных лекарственных реакций (НЛР) у пациентов, получавших БАРИ 2 мг и 4 мг, была умеренно выше, чем ПЛ (71–77 и 60–64% соответственно). При сравнении с активным «компаратором» частота НЛР на фоне БАРИ не отличалась от АДА (79 и 77% соответственно) [27] и МТ (71 и 72% соответственно) [29]. Комбинированное лечение БАРИ и МТ ассоциировалось с умеренным нарастанием частоты НЛР [29]. Частота тяжелых НЛР на фоне БАРИ и в контроле была примерно сходной. В РКИ RA-BUILD она составила 5% (ПЛ), 3% (БАРИ 2 мг) и 5% (БАРИ 4 мг в день), в РКИ RA-BEACON — 7; 4 и 10% соответственно [22], в РКИ RA-BEAM — 2% (АДА), 5% (БАРИ 4 мг в день) и 5% (ПЛ) [27]. Частота НЛР в группах

Таблица 2 Динамика индекса HAQ-DI (минимально значимые различия $\geq 0,30$) на фоне лечения БАРИ по данным РКИ фазы III, %

Длительность, нед	RA-BEGIN [29]			RA-BEAM [27]			RA-BUILD [25]			RA-BEACON [22]		
	МТ	БАРИ 4 мг	БАРИ 4 мг + МТ	ПЛ	БАРИ 4 мг	АДА 20 мг в 2 нед	ПЛ	БАРИ 2 мг	БАРИ 4 мг	ПЛ	БАРИ 2 мг	БАРИ 4 мг
	(n=210)	(n=159)	(n=215)	(n=488)	(n=487)	(n=330)	(n=228)	(n=229)	(n=227)	(n=176)	(n=174)	(n=177)
12	60	81***	77***	46	68***	64***	44	60***	56**	35	48*	54***
24	66	77*	74	37	67***	60***	37	58***	55***	24	41***	44***
52	53	65*	67**		61	55						

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

пациентов, получавших монотерапию МТ (10%), монотерапию БАРИ (8%) и комбинированную терапию БАРИ и МТ (8%; РКИ RA-BEGIN), также достоверно не различалась [29]. Прерывание лечения, связанное с НЛР, у пациентов, получавших БАРИ, наблюдалось редко ($\leq 11\%$) и не зависело от того, получали ли пациенты монотерапию БАРИ или БАРИ в комбинации с МТ или другими сБПВП [22, 25, 27, 29, 40–45].

Для пациентов с РА характерна высокая частота коморбидных заболеваний, включая инфекции, кардиоваскулярную и легочную патологию [46–48]. Неудивительно, что инфекционные осложнения, включая бронхит, инфекцию верхних дыхательных путей, назофарингит, фарингит, синусит и мочеполовые инфекции, были самыми частыми НЛР во всех РКИ БАРИ [9]. Особый интерес представляют данные интегрального анализа 9 исследований — 4 РКИ фазы III, трех — фазы II, одного — Ib и долгосрочного расширенного исследования RA-BEYOND, в которые были включены пациенты, получавшие БАРИ в течение длительного времени: 10 127 пациенто-лет (ПЦЛ, максимум 7 лет) [44] (табл. 3). Не выявлено достоверных различий в отношении частоты временного прерывания терапии, летальных исходов, развития злокачественных новообразований, тяжелых инфекций, кардиоваскулярных осложнений (КВО), значительных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (major cardiovascular event, MAGE). Однако уровень заболеваемости (incidence rate, IR) герпетической инфекцией на фоне лечения БАРИ в дозе 4 мг в день (3,8) и в меньшей степени БАРИ 2 мг в день (3,1) был выше, чем в группе ПЛ (0,9). IR для тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) был количественно выше на фоне БАРИ 4 мг, чем ПЛ, и не отличался от ПЛ при объединении пациентов, получавших

БАРИ 4 мг и БАРИ 2 мг, в долгосрочном расширенном исследовании. Все пациенты, у которых развились это осложнение (в плацебоконтролируемый период), имели множественные факторы риска, в том числе артериальную гипертензию (АГ), хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), легочный фиброз, варикозное расширение вен голени. В целом, частота ТГВ/ТЭЛА на фоне лечения БАРИ соответствовала встречаемости этих осложнений в общей популяции пациентов с РА, получавших лечение сБПВП (0,3–0,7 на 100 ПЦЛ) [49]. Тем не менее БАРИ, как и другие ингибиторы JAK, рекомендуется применять с осторожностью у пациентов, имеющих факторы риска этих осложнений (пожилой возраст, ожирение, анамнестические данные о ТГВ/ТЭЛА, во время хирургических операций и при длительной иммобилизации). Менее чем 1% пациентов были вынуждены прервать лечение из-за выраженных изменений лабораторных показателей [45].

Учитывая важность КВО, следует более детально рассмотреть материалы, касающиеся риска этих НЛР [50]. Все было проанализировано 3492 пациента (7860 ПЦЛ). Установлено, что IR MAGE составил 0,5 на 100 ПЦЛ в группе ПЛ, 0,8 на 100 ПЦЛ в группе БАРИ 4 мг, артериальных тромбозов — 0,5 и 0,5 соответственно и застойной сердечной недостаточности (ЗСН) — 4,3 и 2,4 соответственно. Развитие ТГВ/ТЭЛА в период РКИ имело место у 6 пациентов в группе БАРИ (n=997), у которых в 2 из 6 случаев рассматривалось как серьезное, и ни у кого в группе ПЛ (n=1007). У всех 6 пациентов имелись факторы риска развития этого осложнения, а у одного ТГВ развился после прекращения лечения. Развитие ТГВ/ТЭЛА не зависело от дозы БАРИ (2 мг и 4 мг) — IR 0,5 и 0,6 соответственно. При анализе всех пациентов, получавших БАРИ, IR ТГВ/ТЭЛА составил 0,5 на 100 ПЦЛ и был стабильным в течение всего вре-

Таблица 3 Частота инфекционных осложнений на фоне лечения БАРИ по данным РКИ фазы III

Показатель	Плацебоконтролируемый период (24 нед)			БАРИ 2 мг и 4 мг – расширение		Все пациенты, получавшие БАРИ (n=3770)
	ПЛ (n=1215)	БАРИ 2 мг (n=479)	БАРИ 4 мг (n=1142)	БАРИ 2 мг (n=479)	БАРИ 4 мг (n=479)	
Всего ПЦЛ	450,8	185,8	471,8	675,6	698,6	10 127
Средняя длительность, дни	166	168	169	257	342	1115
Максимальное время наблюдения, дни	235	197	211	1805	2520	2520
НЛР, требующие лечения, n (IR)	748 (165,9)	316 (170,1)	803 (170,2)	378 (55,9)	417 (59,7)	3332 (32,9)
Тяжелые НЛР, включая летальные, n (IR)	54 (12,0)	18 (9,7)	58 (12,3)	62 (9,2)	84 (12,0)	786 (7,8)
Временное прерывание лечения из-за НЛР, n (IR)	98 (21,7)	50 (26,9)	117 (24,8)	108 (16,0)	118 (16,9)	111 (11,02)
Временная отмена из-за НЛР, n (IR)	37 (8,2)	20 (10,8)	50 (10,6)	39 (5,7)	59 (8,3)	426 (4,2)
Летальность, n (IR)	2 (0,4)	0	3 (0,6)	1 (0,2)	4 (0,6)	44 (0,44)
Опухоли, кроме НМРК, n (IR)	2 (0,4)	1 (0,5)	2 (0,4)	3 (0,4)	10 (1,4)	85 (0,5)
Лимфомы, n (IR)	0	0	0	0	1 (0,1)	8 (0,1)
НМРК, n (IR)	1 (0,2)	0	3 (0,6)	2 (0,3)	8 (1,1)	37 (0,4)
Инфекции, n (IR):						
тяжелые инфекции	19 (4,1)	8 (4,2)	19 (4,0)	21 (3,1)	32 (4,6)	383 (2,8)
герпес	4 (0,9)	6 (3,1)	18 (3,8)*	18 (2,7)	27 (3,9)	283 (2,8)
туберкулез	0	0	1 (0,2)	0	7 (0,5)	15 (0,2)
оппортунистические инфекции	2 (0,5)	0	4 (0,9)	2 (0,3)	1,3 (0,4)	52 (0,5)
Другие НЛР, n (IR):						
MAGE	2 (0,5)	0	3 (0,7)	2 (0,3)	2 (0,3)	51 (0,5)
ТГВ/ТЭЛА	0	0	6 (1,3)	4 (0,6)	4 (0,6)	49 (0,5)
ТГВ	0	0	3 (0,6)	4 (0,6)	2 (0,3)	35 (0,4)
ТЭЛА	0	0	3 (0,6)	1 (0,2)	2 (0,3)	24 (0,2)
перфорация кишечника	0	0	0	0	1 (0,1)	4 (0,4)

Примечание. IR – уровень заболеваемости (incidence rate); НМРК – немеланомный рак кожи. * – $p < 0,05$.

мени наблюдения. Недавно были представлены данные метаанализа, в котором сравнивался риск КВО всех зарегистрированных (или завершающих клинические испытания) ингибиторов JAK [51]. Не выявлено достоверных различий в отношении риска КВО, MAGE и ТГВ/ТЭЛА для всех препаратов (включая БАРИ) по сравнению с контролем. Однако риск всех КВО на фоне лечения БАРИ 4 мг был выше, чем БАРИ 2 мг ($p=0,03$).

В аспекте кардиоваскулярной безопасности БАРИ представляется важным оценить влияние терапии этим препаратом на уровень липидов. Хорошо известно, что развитие воспаления ассоциируется со снижением концентрации общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ), в то время как эффективная противовоспалительная терапия приводит к увеличению уровня липидов [52–56]. При РА этот феномен получил наименование «липидный парадокс» [57, 58]. Динамика липидов на фоне лечения БАРИ изучена в нескольких РКИ [59, 60] и их метаанализе [61]. В целом, как и ожидалось, лечение БАРИ приводит к увеличению уровней ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ТГ, однако соотношение ХС ЛПНП / ХС ЛПВП существенно не менялось. Кроме того, отмечено увеличение содержания крупных частиц ХС ЛПНП и снижение мелких плотных частиц ХС ЛПНП и гликированных острофазовых белков. Лечение статинами приводило к снижению концентрации ХС ЛПНП, ТГ (БАРИ 4 мг) и аполипопротеина (Апо) В, в то время как уровень ХС ЛПВП и апоА-I оставался стабильным. Следует напомнить, что определение гликированных острофазовых белков имеет значение для оценки активности заболевания и выявления субклинического атеросклероза при РА [62–65]. Важно, что развитие гиперлипидемии на фоне лечения БАРИ не сопровождалось нарастанием частоты MAGE.

В исследовании RA-BEACON [22] на фоне терапии БАРИ 4 мг описано два случая ($<1,5\%$) развития злокачественных новообразований (за исключением НМРК), три случая ($<1\%$) в РКИ RA-BEAM [27] и по одному случаю ($<1\%$) в РКИ RA-BUILD [25] и RA-BEGIN [29]. В целом ИР злокачественных новообразований колебался от 0,4 в группе ПЛ до 0,4–1,4 в группе БАРИ, а НМРК – от 0,2 (один пациент) до 1,1 (3–8 пациентов). Это свидетельствует о том, что лечение БАРИ не приводит к увеличению риска возникновения злокачественных новообразований.

В период всех РКИ только у трех пациентов наблюдалось развитие перфорации кишечника – аппендикса, дивертикула, проксимального отдела кишечника (после протезирования сустава). Все пациенты с этим осложнением получали сопутствующую терапию МТ, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), а два пациента – ГК [9].

Поскольку JAK2 принимает участие в сигнализации гемопоэтических факторов, влияние БАРИ на уровень клеток крови представляет особый интерес. Лечение БАРИ ассоциируется с характерной динамикой содержания нейтрофилов в периферической крови, а именно – развитием абсолютной нейтропении в течении первого месяца, с последующей стабилизацией на исходном уровне [10]. Выраженная нейтропения ($<1,0 \cdot 10^9/\text{л}$) наблюдалась крайне редко ($<1\%$), не сопровождалась развитием инфекционных осложнений, очень редко (два пациента) приводила к необходимости прерывания лечения и не сопровождалась

миелосупрессией. Средний уровень тромбоцитов возрастал в первые 2 нед лечения БАРИ, а затем возвращался к исходному. Только у двух пациентов тромбоцитоз послужил основанием для отмены БАРИ. Связи между уровнем тромбоцитов и развитием ТГВ/ТЭЛА не прослеживалось. В начале терапии отмечено транзиторное снижение уровня гемоглобина, с последующей нормализацией к 52-й неделе. Временная отмена БАРИ потребовалась только 0,2% пациентов, а выраженная анемия (гемоглобин $<8 \text{ г/л}$) имела место менее чем у 1% пациентов. Уровень лимфоцитов и их субпопуляций (Т- и В-клетки) вначале (первые 4 нед) увеличивался, затем содержание Т-клеток нормализовалось, а В-лимфоцитов – оставалось повышенным [66]. В целом лимфопения была транзиторной, хотя и ассоциировалась с небольшим увеличением риска инфекций: общая частота инфекций через 24 нед составила 29,1% в группе ПЛ и 43,7% в группе БАРИ 4 мг. Только два пациента (0,1%) прекратили лечение из-за лимфопении, еще два – из-за лимфоцитоза. Представляет интерес динамика естественных киллерных (ЕК) клеток, которые принимают участие в защите организма от вирусных инфекций [67], в том числе герпетической [68]. На фоне БАРИ среднее число ЕК-клеток в первые 4 нед увеличивалось, затем снижалось, но оставалось в пределах нормальных значений, нарастания риска инфекционных осложнений (включая герпетическую инфекцию) не отмечено [66].

Среди других лабораторных нарушений обращает на себя внимание транзиторное увеличение уровня креатинфосфокиназы (КФК), но выраженное увеличение этого показателя (более чем пятикратное превышение верхней границы нормы – ВГН) наблюдается редко (0,8%) и имеет дозозависимый характер: 0,8% для БАРИ 2 мг и 1,5% для БАРИ 4 мг [69]. Увеличение содержания КФК было транзиторным, не приводило к необходимости прерывания лечения, случаев рабдомиолиза не описано. Отмечено небольшое увеличение концентрации креатинина в сыворотке (в среднем на 3,8 ммоль/л), что соответствует данным о минимальном снижении СКФ, но без нарушения функции почек, у пациентов, получающих терапию БАРИ [9]. Транзиторное и бессимптомное повышение ($>3 \text{ ВГН}$) уровней печеночных трансаминаз – аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) – выявлено у 1,4 и 0,8% пациентов, получавших БАРИ >16 нед, а в группе ПЛ эти нарушения обнаруживались в 1 и 0,8% случаев соответственно. Выраженное увеличение уровней трансаминаз ($>5–10 \text{ ВГН}$) имело место менее чем у 1% пациентов. У пациентов, не получавших ранее терапию, значение БАРИ в комбинации с МТ ассоциировалось с увеличением уровней АСТ и АЛТ ($>3 \text{ ВГН}$) в 7,5 и 3,8% случаев соответственно, а в группе монотерапии БАРИ и ПЛ – только у 2,9 и 0,5% пациентов.

Коморбидность

Поскольку частота РА нарастает с возрастом и у многих пациентов заболевание дебютирует после 60 лет [70], исследование эффективности и безопасности терапии БАРИ в старших возрастных группах представляет особый интерес. R. Fleischmann и соавт. [71] сравнили эффективность и безопасность БАРИ (анализ post hoc РКИ RA-BUILD и RA-BEAM) у 714 пациентов, получавших БАРИ и 716 – ПЛ. Установлена сходная эффективность терапии БАРИ в возрастных диапазонах <50 лет, ≥ 50 , но <65 лет и ≥ 65 лет ($p < 0,05$ во всех случаях). Однако частота НЛР ($>1 \text{ НЛР}$, пре-

рывание лечения в связи с НЛР, тяжелые НЛР, включая инфекции, в частности герпетическая инфекция) очень умеренно (статистически не достоверно) нарастала по мере увеличения возраста пациентов. По данным анализа (post hoc) РКИ RA-BEAM и RA-BUILD, демографические факторы, включая пол, возраст, курение, длительность РА, индекс массы тела, а также серопозитивность по РФ и АЦЦП, не оказывали достоверного влияния на эффективность и безопасность терапии БАРИ при РА [72]. Особенно важные данные получены при анализе (post hoc) эффективности и безопасности БАРИ в зависимости от коморбидных заболеваний [73], а именно: депрессии, остеопороза, болезней печени, сердечно-сосудистой системы, легких, которые, как уже отмечалось, характерны для РА. Всего было проанализировано 1648 пациентов, включенных в основные РКИ БАРИ, из которых 803 получали БАРИ 4 мг, 882 — ПЛ, а в качестве «фоновой» терапии — МТ. Средний возраст пациентов составил 52,7±12,1 года, только 38 пациентов были старше 75 лет. Установлено, что эффективность БАРИ достоверно выше, чем ПЛ, во всех сравниваемых подгруппах пациентов и не зависит от сопутствующих коморбидных заболеваний, за исключением тенденции к более низкой эффективности терапии у пациентов с депрессией. Частота НЛР в сравниваемых группах также достоверно не различалась, хотя отмечена тенденция к более низкой частоте НЛР на фоне лечения БАРИ у пациентов с депрессией и более высокой (количественно) — при остеопорозе и заболеваниях легких. В открытой фазе этих исследований (3439 пациентов, получавших БАРИ; 6663 ПЦЛ) общая частота НЛР, тяжелых НЛР, отмены терапии не различалась у пациентов с коморбидными заболеваниями или без них, как в целом, так и в рамках отдельных форм коморбидной патологии. Примечательно, что ИР НЛР был ниже у всех пациентов в период долгосрочного расширенного исследования, чем РКИ. Таким образом, лечение БАРИ может быть эффективным и относительно безопасным независимо от возраста пациентов и коморбидной патологии.

Данные метаанализов

Эффективность и безопасность БАРИ в сравнении как с ПЛ [74–77], так и с другими ингибиторами JAK [78–80] и ГИБП [81–84] была подтверждена в серии метаанализов и систематических обзоров. Рассмотрим некоторые из них. В метаанализе Y.H. Lee и S.C. Bae [79], в который были включены данные 7 РКИ БАРИ (n=3461), было установлено, что БАРИ 4 мг и БАРИ 2 мг (а также АДА) по эффективности достоверно превосходили ПЛ (ACR20), причем при ранжировании эффективности (surface under the cumulative ranking curve, SUCRA) схемы лечения выстраивали следующим образом: БАРИ + БПВП (SUCRS = 0,7930), монотерапия БАРИ 4 мг (SUCRA = 0,7034), БАРИ 2 мг + БПВП (SUCRA = 6304), АДА 40 мг + МТ (SUCRA = 0,3687) и ПЛ + БПВП (SUCRA = 0,0045). При этом частота НЛР во всех сравниваемых группах была сходной. При сравнении РКИ БАРИ, ТОФА, новых ингибиторов JAK, преимущественно селективных к JAK1 (упадацитиниб и филготиниб) и АДА (4 РКИ; 5451 пациент) [81], оказалось, что лечение БАРИ + МТ дает наиболее высокую вероятность (SUCRA) достижения эффекта по ACR20, а также ACR50 и ACR70 (наряду с упадацитинибом и МТ). Частота НЛР в сравниваемых группах была сходной, герпетической инфекции — самой низкой в группе монотерапии МТ. Данные подготовленных EULAR метаанализов,

подтвердивших сходную эффективность и безопасность БАРИ, ГИБП и других ингибиторов JAK [83, 84], позволили включить этот препарат в обновленные рекомендации по лечению РА [13].

Влияние на боль

Наряду со стандартными параметрами эффективности противовоспалительной терапии РА (индексы активности, динамика прогрессирования деструкции суставов и др.) важное значение имеет оценка показателей, определяемых как «состояние здоровья по мнению пациента» (patient-reported outcome, PRO) [85], к которым в первую очередь относится выраженность боли, оказывающая значительный негативный эффект на физическое и психологическое здоровье пациентов [86, 87]. Примечательно, что интенсивность боли не всегда коррелирует с лабораторными и объективными клиническими показателями активности воспаления при РА [88, 89]. В то же время, по мнению пациентов, именно быстрый и стойкий контроль боли является наиболее важным показателем эффективности противовоспалительной терапии [90].

В связи с этим представляют интерес данные субанализа РКИ RA-BEAM, в котором было показано, что лечение БАРИ ассоциировалось с более выраженным и быстрым уменьшением интенсивности боли в суставах, чем на фоне АДА и ПЛ, на 1–4-й и 24-й неделях ($p<0,05$) [91], независимо от динамики активности воспаления. Кроме того, через 24 нед у пациентов в состоянии ремиссии / низкой активности, получавших лечение БАРИ, показатели выраженности боли и физической функции (HAQ-DI) были лучше, чем в группе ПЛ ($p<0,001$ и $p<0,01$ соответственно) и АДА ($p<0,05$ в обоих случаях) [92]. При более детальном анализе полученных данных было установлено, что через 12 нед анальгетический эффект БАРИ превосходил АДА и ПЛ в пределах всех диапазонов активности РА, независимо от различий в характеристиках соответствующих индексов (CDAI, SDAI, DAS28-CPB и DAS28-COЭ) [93].

Эти данные свидетельствуют о том, что ингибция JAK1 и JAK2 сопровождается антиноцицептивным эффектом, только частично зависимым от подавления активности воспалительного процесса [94, 95]. Механизмы антиноцицептивного эффекта БАРИ (как и других ингибиторов JAK) не ясны. Обсуждается значение гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМК-СФ) [91], сигнализация которого регулируется JAK2, участвующего в развитии боли при экспериментальном остеоартрите [96, 97]. Нельзя исключить участие механизмов, зависящих от интерлейкина 6 (ИЛ6), который также играет важную роль в развитии боли на уровне центральной нервной системы [98, 99].

Механизмы действия и перспективы

Хотя активность определенных JAK тесно связана с сигнализацией различных классов цитокинов, что гипотетически позволяет предсказать клинические эффекты и НЛР ингибиторов JAK и лежит в основе подразделения этих препаратов на «пан-ингибиторы» и «селективные» ингибиторы JAK, конкретные механизмы, определяющие их эффективность и токсичность при РА и других ИВРЗ, изучены недостаточно [5, 100, 101]. Установлено, что селективность ингибиторов JAK является относительной, не всегда коррелируется с предполагаемой клинической эффективностью и развитием НЛР и зависит от дозы

препаратов («терапевтическое окно» селективности), их способности к пенетрации внутрь клеток *in vitro*, временем экспозиции и, вероятно, генетического полиморфизма JAK, ассоциирующегося с риском развития различных ИВРЗ. Поэтому неудивительно, что при РА все ингибиторы JAK обладают примерно одинаковыми эффективностью и спектром НЛР [78–80, 83, 84].

Что касается БАРИ, то *in vitro* этот препарат (как и другие ингибиторы JAK) в большей или меньшей степени блокирует сигнализацию широкого спектра цитокинов, независимо от типа JAK [102]: JAK1/3 (CD4+ Т-клетки, моноциты) — ИЛ2, ИЛ4, ИЛ15, ИЛ21, JAK2/2 или JAK2/ТΥΚ2 (моноциты) — ИЛ3, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), ГМ-КСФ и JAK1/JAK2/ТΥΚ2 (CD4+ Т-клетки, моноциты) — ИЛ6, ИЛ10, интерферон γ (ИФН γ), ИФН α . Сходные данные получены в другом исследовании [103], в котором сравнивалась способность БАРИ, ТОФА и двух селективных ингибиторов JAK1 — упацитиниба и филготиниба — блокировать *in vitro* сигнализацию цитокинов в CD4+ Т-клетках, CD3+ Т-клетках, лимфоцитах и гранулоцитах. Наряду с перечисленными выше «мишенями» выявлено блокирование ИЛ13 и ИЛ27 (JAK1/JAK2, JAK1/ТΥΚ2), ИЛ7 (JAK1/JAK3), ИЛ12 и ИЛ 23 (JAK2/ТΥΚ2), эритропоэтина (JAK2/JAK2). Предполагается, что наиболее универсальным механизмом действия всех ингибиторов JAK является подавление сигнализации ИЛ6 (JAK1/JAK2, JAK1/ТΥΚ2). Это соответствует данным о том, что при РА все ингибиторы JAK (мАТ к ИЛ6-рецепторам) примерно в одинаковой степени снижают концентрацию вСРБ в сыворотке крови, характеризуются быстрой положительной динамикой клинических показателей, клиническим эффектом и приводят к развитию дислипотеинемии [104].

В то же время имеются данные о многообразных эффектах БАРИ на уровне клеток *in vitro*. Рассмотрим некоторые из них. Была продемонстрирована способность БАРИ (как и ТОФА) дозозависимым образом блокировать экспрессию CD80/CD86 (костимуляторные молекулы, участвующие в регуляции активации Т-клеток) на мембране моноцитарных дендритных клеток (ДК), синтез ИФН типа I плазмацитоидными ДК, дифференцировку В-клеток в плазмобласты, синтез ИЛ6 В-клетками, ингибировать дифференцировку Th1-клеток (стимулированных ИЛ12) и Th17-клеток (стимулированных ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ23 и трансформирующим фактором роста β) [105]. Кроме того, оба препарата подавляли ИЛ6-зависимое фосфорилирование STAT1- и STAT3-компонентов сигнального пути JAK-STAT. Таким образом, БАРИ (и ТОФА) обладают потенциальной способностью блокировать патогенетически значимые механизмы активации врожденного и приобретенного (Th1- и Th17-типы иммунного ответа) иммунитета. Выявлена способность ТОФА и БАРИ (а также мАТ к ИЛ6-рецепторам — тоцилизумаба) ингибировать (>50%) синтез моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (МХБ1) в культуре синовиальных и периферических мононуклеарных клеток [106]. В другом исследовании обнаружено, что БАРИ ингибирует синтез ИЛ1 β нейтрофилами, стимулированными ИЛ6 и кристаллами мочевой кислоты [107]. Выявлено влияние БАРИ на ремоделирование костной ткани. На модели индуцированной остеопорастии (ОБ) дифференцировки остеокластов (ОК) из костномозговых клеток (в присутствии 1,25-дигидроксивитамина D₃ — 1,25D₃ и простагландина E₂ — ПГЕ₂) было установле-

но, что БАРИ обладает способностью ингибировать остеокластогенез, не влияя на RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) -зависимую дифференцировку ОК [108], но ингибирует 1,25D₃ и ПГЕ₂ «гиперэкспрессию» RANKL на мембране ОК. В другом исследовании было показано, что БАРИ (и ТОФА) увеличивают массу костной ткани (экспериментальные модели остеопороза, вызванные овариэктомией и воспалением суставов) и стимулируют функцию ОБ [109]. Эти данные соответствуют материалам клинических исследований о торможении деструкции костной ткани (образование новых эрозий в суставах) при РА на фоне лечения БАРИ и создают теоретическую основу для изучения эффективности ингибиторов JAK в отношении профилактики и лечения вторичного остеопороза, связанного с РА и другими ИВРЗ.

Перспективы

Рассматривая перспективы применения БАРИ (и других ингибиторов JAK) в ревматологии, следует напомнить, что в настоящее время ИВРЗ в зависимости от преобладающих механизмов патогенеза разделяются на две основные категории: аутоиммунные, в развитии которых основное значение играет активация приобретенного иммунитета, и аутовоспалительные, связанные с реакциями врожденного иммунитета [110]. К одной из форм иммунопатологических состояний, находящихся на «стыке» аутовоспаления и аутоиммунитета, относятся интерферопатии, связанные с генетически детерминированными (моногенными) или приобретенными дефектами регуляции ИФН типа I — «провоспалительных» цитокинов, обладающих противовирусной активностью и многообразными гематологическими и иммунными эффектами [111]. Поскольку сигнализация ИФН типа I опосредуется JAK1/ТΥΚ2, существенно возрос интерес к применению ингибиторов JAK для лечения различных форм этой патологии. В подтверждение этой гипотезы недавно была продемонстрирована эффективность БАРИ у пациентов с тремя формами моногенных интерферопатий типа I — синдромом CANDLE (chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature), синдромом SAVI (Stimulator of IFN genes-associated [STING associated] vasculopathy) [112] и синдромом Aicardi Goutieres (ознобленная красная волчанка) [113].

Активно изучается роль ИФН в развитии системной красной волчанки (СКВ) и других классических аутоиммунных ИВРЗ, некоторые из которых рассматриваются как спорадические интерферопатии типа I [114]. Наряду с СКВ гиперэкспрессия генов ИФН (так называемый «интерфероновый автограф») обнаружена при дерматомиозите, системных васкулитах (включая гигантоклеточный артериит), синдроме Шёгрена, системной склеродермии [115], которые в настоящее время рассматриваются как перспективные терапевтические «мишени» для фармакотерапии ингибиторами JAK. В РКИ фазы II у пациентов с СКВ с преимущественным поражением кожи и суставов на фоне лечения БАРИ [116] продемонстрирована положительная динамика поражения кожи и/или артрита по сравнению с ПЛ (p=0,04) и индекса SRI-4, BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) A и B, а также показатели PGA (Physician's Global Assessment; p=0,02). В рамках этого исследования было показано, что при СКВ «интерфероновый автограф» негативно коррелирует с концентрацией C3- и C4-компонентов комплемента и позитивно — с концентрацией иммуноглобу-

линов, титрами антител к ДНК, к Sm, рибонуклеопротеину, Ro52/SSA, Ro60/SSA, La/SSB, характеризующих определенный эндотип заболевания. На фоне лечения БАРИ динамики С3- и С4-компонентов комплемента и аутоантител не отмечено, но выявлено снижение функционально взаимосвязанных генов, участвующих в патогенезе СКВ, в том числе факторов транскрипции STAT1, STAT2, STAT4 и множества ИФН-отвечающих генов [117]. Вызывают интерес предварительные данные об эффективности БАРИ у пациентов с ювенильным дерматомиозитом [118], на фоне лечения которым отмечена положительная динамика большинства клинических показателей, входящих в стандарты оценки эффективности терапии (ACR/EULAR) этого заболевания, а также счета 28 IRG (interferon-regulated gene) и сывороточной концентрации IP-10 (Interferon gamma-induced protein 10) — хемокина, играющего важную роль в иммунопатогенезе ИВРЗ [119]. Следует обратить внимание и на другой потенциально важный механизм, определяющий эффективность БАРИ при СКВ и других ИВРЗ, связанный с ингибированием ИЛ12 и ИЛ23 (JAK2/TYK2-зависимые цитокины), которые вызывают патологическую активацию Th1- и Th2-типов иммунного ответа и гиперпродукции аутоантител В-клетками [120]. В настоящее время проводится серия РКИ, касающихся изучения эффективности терапии БАРИ при СКВ (фаза II — NCT02708095, фаза III: NCN03843125, NCT03616964), гигантоклеточном артериите (фаза II — NCT03026504), ревматической полимиалгии (фаза II — NCT04027101).

В заключение необходимо обратить особое внимание на новый аспект проблемы ингибирования JAK в медицине — пандемию коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) [121, 122]. Установлено, что прогрессирование COVID-19, в том числе развитие тяжелых потенциально смертельных осложнений (острый респираторный дистресс-синдром и полиорганная недостаточность), связаны с развитием «гипериммунной» патологии, определяющейся как синдром цитокинового шторма [123–127]. Его патогенетическую основу составляет гиперпродукция широкого спектра «провоспалительных» цитокинов и хемокинов, характеризующих активацию врожденного иммунитета, Th1- и Th17-типов иммунного ответа: ИЛ1, ИЛ2, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ17, ИЛ18, Г-КСФ, ГМ-КСФ, ФНО α , IP-10, ИФН α , ИФН β , МХБ1, макрофагального воспалительного белка 1 α , хемокинов (CCL1, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 и др.), клеточные эффекты многих из которых опосредуются сигнальным путем JAK-STAT. С другой стороны, следует напомнить, что ме-

ханизм заражения SARS-Cov-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), вызывающего COVID-19, определяется рецептор-опосредованным фагоцитозом вируса, посредством ангиотензинпревращающего фермента 2 (выполняет функцию рецептора) экспрессирующегося на мембране альвеолярных эпителиальных клеток легких, а также тонкого кишечника, кровеносных сосудов и почек [128]. Одним из регуляторов эндоцитоза SARS-Cov-2 является представитель семейства NAK (Numb-associated family of protein kinases) — AP2-ассоциированная протеинкиназа 1 (AAK1). Недавно была теоретически обоснована способность БАРИ специфически связываться с AAK1, а также с другим «регулятором» эндоцитоза — циклин G-ассоциированной киназой [129, 130]. Потенциал к «двойной ингибированию» — эндоцитоза вируса и сигнализации JAK-зависимых «провоспалительных» цитокинов, участвующих в иммунопатогенезе синдрома цитокинового шторма, — делают БАРИ весьма перспективным препаратом для лечения осложнений COVID-19 [131]. Тем не менее следует обратить внимание на определенные опасения, возникающие в связи с применением БАРИ при COVID-19, основанные на возможности подавления БАРИ синтеза ИФН типа I, являющегося, как уже отмечалось, важнейшим компонентом противовирусного иммунитета. Однако пик вирусной нагрузки SARS-COV-2 отмечается в ранний период инфекции, в который назначение БАРИ очевидно необоснованно, в то время как развитие осложнений COVID-19 коррелирует с выраженной гиперпродукцией ИФН α и ИФН γ , как и других JAK-STAT-зависимых цитокинов, в первую очередь ИЛ6 и ГМ-КСФ. Действительно, предварительные результаты свидетельствуют о том, что подавление ИЛ6 с использованием МАТ является перспективным методом лечения синдрома цитокинового шторма, в том числе у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [125, 131].

Таким образом, БАРИ является перспективным препаратом для лечения РА и других ИВРЗ, показания для назначения которого будут неуклонно расширяться.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы самостоятельно разработали концепцию статьи и подготовили рукопись. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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
2. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):409–19. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-19 [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409–19. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-19 (In Russ.)].
3. Burmester GR, Bijlsma JWJ, Cutolo M, McInnes IB. Managing rheumatic and musculoskeletal diseases — past, present and future. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(7):443–8. doi: 10.1038/nrrheum.2017.95
4. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(12):843–62. doi: 10.1038/rd.2017.201
5. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(1):8–16. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16 [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8–16. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16 (In Russ.)].

6. Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):209-21. doi: 10.14412/1995-4484-2014-209-221 [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):209-21. doi: 10.14412/1995-4484-2014-209-221 (In Russ.)].
7. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Лиля АМ. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть I). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):62-79. doi: 10.14412/1995-4484-2020-62-79 [Nasonov EL, Avdeeva AS, Lila AM. Efficacy and safety of tofacitinib for immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (Part I). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):62-79. doi: 10.14412/1995-4484-2020-62-79 (In Russ.)].
8. Markham A. Baricitinib: first global approval. *Drugs*. 2017;77(6):697-704. doi: 10.1007/s40265-017-0723-3
9. Al-Salama ZT, Scott LJ. Baricitinib: A review in rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2018;78(7):761-72. doi: 10.1007/s40265-018-0908-4
10. Choy EHS, Miceli-Richard C, Gonzalez-Gay MA, et al. The effect of JAK1/JAK2 inhibition in rheumatoid arthritis: efficacy and safety of baricitinib. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(4):694-704.
11. Duggan S, Keam SJ. Upadacitinib: first approval. *Drugs*. 2019;79(16):1819-28. doi: 10.1007/s40265-019-01211-z
12. Serhal L, Edwards CJ. Upadacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(1):13-25. doi: 10.1080/1744666X.2019.1544892
13. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan 22. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
14. Клинические рекомендации. Ревматоидный артрит. Доступно по ссылке: <http://rheumatolog.ru> [Klinicheskie rekomendatsii. Revmatoidnyy artit [Clinical recommendations. Rheumatoid arthritis]. Available at: <http://rheumatolog.ru>].
15. Jamilloux Y, El Jammal T, Vuitton L, et al. JAK inhibitors for the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev*. 2019;18(11):102390. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102390
16. Fragoulis GE, McInnes IB, Siebert S. JAK-inhibitors. New players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Feb 1;58(Suppl 1):i43-i54. doi: 10.1093/rheumatology/key276
17. Virtanen A, Haikarainen T, Raivola J, Silvennoinen O. Selective JAKinibs: prospects in inflammatory and autoimmune diseases. *BioDrugs*. 2019;33(1):15-32. doi: 10.1007/s40259-019-00333-w
18. Fridman JS, Scherle PA, Collins R, et al. Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is efficacious in rodent models of arthritis: preclinical characterization of INCB028050. *J Immunol*. 2010;184(9):5298-307. doi: 10.4049/jimmunol.0902819
19. Zhang X, Chua L, Ernest C 2nd, et al. Dose/exposure-response modeling to support dosing recommendation for phase III development of Baricitinib in patients with rheumatoid arthritis. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017;6(12):804-13. doi: 10.1002/psp4.12251
20. Shi JG, Chen X, Lee F, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of baricitinib, an oral JAK 1/2 inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(12):1354-61. doi: 10.1002/jcph.354
21. Yaekura A, Morii K, Oketani Y, et al. Chronotherapy using Baricitinib attenuates collagen-induced arthritis in mice [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2019;71 Suppl 10. Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/chronotherapy-using-baricitinib-attenuates-collagen-induced-arthritis-in-mice/> (accessed 08.04.2020).
22. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2016;374(13):1243-52. doi: 10.1056/NEJMoa1507247
23. Genovese MC, Kremer JM, Kartman CE, et al. Response to baricitinib based on prior biologic use in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2018;57(5):900-8. doi: 10.1093/rheumatology/kex489
24. Smolen JS, Kremer JM, Gaich CL, et al. Patient-reported outcomes from a randomised phase III study of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to biological agents (RA-BEACON). *Ann Rheum Dis*. 2017;76(4):694-700. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209821
25. Dougados M, van der Heijde D, Chen Y-C, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):88-95. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210094
26. Emery P, Blanco R, Maldonado Cocco J, et al. Patient-reported outcomes from a phase III study of baricitinib in patients with conventional synthetic DMARD-refractory rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2017;3(1):e000410. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000410
27. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(7):652-62. doi: 10.1056/NEJMoa1608345
28. Keystone EC, Taylor PC, Tanaka Y, et al. Patient-reported outcomes from a phase 3 study of baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis: secondary analyses from the RA-BEAM study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1853-61. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211259
29. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, et al. Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. *Arthritis Rheum*. 2017;69(3):506-17. doi: 10.1002/art.39953
30. Schiff M, Takeuchi T, Fleischmann R, et al. Patient-reported outcomes of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):208. doi: 10.1186/s13075-017-1410-1
31. Van der Heijde D, Durez P, Schett G, et al. Structural damage progression in patients with early rheumatoid arthritis treated with methotrexate, baricitinib, or baricitinib plus methotrexate based on clinical response in the phase 3 RA-BEGIN study. *Clin Rheumatol*. 2018;37(9):2381-90. doi: 10.1007/s10067-018-4221-0
32. Fleischmann R, Takeuchi T, Schiff M, et al. Efficacy and safety of long-term baricitinib with and without methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis: experience with baricitinib monotherapy continuation or after switching from methotrexate monotherapy or baricitinib plus methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jun 24. doi: 10.1002/acr.24007
33. Fleischmann R, Schiff M, Kvein TK, et al. THU0075 Early versus delayed start of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis in a phase 3 trial of patients naXve to methotrexate treatment. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:306-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eur.975
34. Tanaka Y, Fautrel B, Keystone EC, et al. Clinical outcomes in patients switched from adalimumab to baricitinib due to non-response and/or study design: phase III data in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(7):890-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214529
35. Weinblatt ME, Taylor PC, Keystone EC, et al. Efficacy and safety of switching from Adalimumab to Baricitinib: Long-term data from phase 3 extension study in patients with rheumatoid arthritis [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2018;70 Suppl. 10. Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-switching-from-adalimumab-to-baricitinib-long-term-data-from-phase-3-extension-study-in-patients-with-rheumatoid-arthritis/> (accessed 08.04.2020).
36. Van der Heijde D, Dougados M, Chen YC, et al. Effects of baricitinib on radiographic progression of structural joint damage at 1 year in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs. *RMD Open*. 2018;4(1):e000662. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000662

37. Van Vollenhoven R, Helt C, Arora V, et al. Safety and efficacy of baricitinib in patients receiving conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs or corticosteroids. *Rheumatol Ther*. 2018;5(2):525-36. doi: 10.1007/s40744-018-0128-0
38. Genovese M, Weinblatt M, Wu J, et al. Patient disease trajectories in baricitinib-2 mg-treated patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to biologic DMARDs [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2019;71 Suppl. 10). Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/patient-disease-trajectories-in-baricitinib-2-mg-treated-patients-with-rheumatoid-arthritis-and-inadequate-response-to-biologic-dmards/> (accessed 08.04.2020).
39. Takeuchi T, Genovese MC, Haraoui B, et al. Dose reduction of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis achieving sustained disease control: results of a prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):171-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213271
40. Emery P, Tanaka Y, Cardillo T, et al. Temporary interruption of baricitinib: characterization of interruptions and effect on clinical outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2020;22:115. Published online 2020 May 15. doi: 10.1186/s13075-020-02199-8
41. Keystone EC, Taylor PC, Drescher E, et al. Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(2):333-40. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206478
42. Tanaka Y, Emoto K, Cai Z, et al. Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with active rheumatoid arthritis receiving background methotrexate therapy: a 12-week, double-blind, randomized placebo-controlled study. *J Rheumatol*. 2016;43(3):504-11. doi: 10.3899/jrheum.150613
43. Keystone EC, Genovese MC, Schlichting DE, et al. Safety and efficacy of baricitinib through 128 weeks in an open-label, longterm extension study in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2018;45(1):14-21. doi: 10.3899/jrheum.161161
44. Genovese MC, Smolen JS, Takeuchi T, et al. THU0075 Safety profile of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 7 years: an update integrated safety analysis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:308-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.691
45. Smolen JS, Genovese MC, Takeuchi T, et al. Safety profile of baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis with over 2 years median time in treatment. *J Rheumatol*. 2019;46(1):7-18. doi: 10.3899/jrheum.171361
46. Dougados M. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(3):282-8. doi: 10.1097/BOR.0000000000000267
47. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):62-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223
48. Ferguson LD, Siebert S, McInnes IB, Sattar N. Cardiometabolic comorbidities in RA and PsA: lessons learned and future directions. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(8):461-74. doi: 10.1038/s41584-019-0256-0
49. Scott IC, Hider SL, Scott DL. Thromboembolism with Janus kinase (JAK) inhibitors for rheumatoid arthritis: How real is the risk? *Drug Saf*. 2018;41(7):645-53. doi: 10.1007/s40264-018-0651-5
50. Taylor PC, Weinblatt ME, Burmester GR, et al. Cardiovascular safety during treatment with baricitinib in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2019;71(7):1042-55. doi: 10.1002/art.40841
51. Xie W, Huang Y, Xiao S, et al. Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1048-54. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214846
52. Robertson J, Peters MJ, McInnes IB, et al. Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: a maturing paradigm. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:513-23. doi: 10.1038/nrrheum.2013
53. O'Neill F, Charakida M, Topham E, et al. Anti-inflammatory treatment improves high-density lipoprotein function in rheumatoid arthritis. *Heart*. 2017;103:766-73. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308953
54. Navarro-Millan I, Charles-Schoeman C, Yang S, et al. Changes in lipoproteins associated with methotrexate or combination therapy in early rheumatoid arthritis: results from the treatment of early rheumatoid arthritis trial. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1430-8. doi: 10.1002/art.37916
55. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2968-80. doi: 10.1002/art.23940
56. Charles-Schoeman C, Fleischmann R, Davignon J, et al. Potential mechanisms leading to the abnormal lipid profile in patients with rheumatoid arthritis versus healthy volunteers and reversal by tofacitinib. *Arthritis Rheum*. 2015;67:616-25. doi: 10.1002/art.38974
57. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:482-7. doi: 10.1136/ard.2010.135871
58. Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, et al. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology*. 2014;53:2143-54. doi: 10.1093/rheumatology/keu224
59. Kremer JM, Genovese MC, Keystone E, et al. Effects of baricitinib on lipid, apolipoprotein, and lipoprotein particle profiles in a phase IIb study of patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2017;69(5):943-52. doi: 10.1002/art.40036
60. Taylor PC, Kremer JM, Emery P, et al. Lipid profile and effect of statin treatment in pooled phase II and phase III baricitinib studies. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(7):988-95. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212461
61. Qiu C, Zhao X, She L, et al. Baricitinib induces LDL-C and HDL-C increases in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):54. doi: 10.1186/s12944-019-0994-7
62. Otvos JD, Shalaurova I, Wolak-Dinsmore J, et al. GlycA: a composite nuclear magnetic resonance biomarker of systemic inflammation. *Clin Chem*. 2015;61:714-23. doi: 10.1373/clinchem.2014.232918
63. Ormseth MJ, Chung CP, Oeser AM, et al. Utility of a novel inflammatory marker, GlycA, for assessment of rheumatoid arthritis disease activity and coronary atherosclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:117. doi: 10.1186/s13075-015-0646-xed
64. Bartlett DB, Connelly MA, AbouAssi H, et al. A novel inflammatory biomarker, GlycA, associates with disease activity in rheumatoid arthritis and cardio-metabolic risk in BMI-matched controls. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:86. doi: 10.1186/s13075-016-0982-5
65. Connelly MA, Gruppen EG, Otvos JD, et al. Inflammatory glycoproteins in cardiometabolic disorders, autoimmune diseases and cancer. *Clin Chim Acta*. 2016;459:177-86. doi: 10.1016/j.cca.2016.06.012
66. Tanaka Y, McInnes IB, Taylor PC, et al. Characterization and changes of lymphocyte subsets in baricitinib-treated patients with rheumatoid arthritis: an integrated analysis. *Arthritis Rheum*. 2018;70(12):1923-32. doi: 10.1002/art.406
67. Waggoner SN, Reighard SD, Gyurova IE, et al. Roles of natural killer cells in antiviral immunity. *Curr Opin Virol*. 2016;16:15-23. doi: 10.1016/j.coviro.2015.10.008
68. Della Chiesa M, De Maria A, Muccio L, et al. Human NK cells and herpesviruses: mechanisms of recognition, response and adaptation. *Front Microbiol*. 2019;10:2297. doi: 10.3389/fmicb.2019.02297
69. Anjara P, Jiang M, Munda M. Symptomatic elevation creatine kinase following treatment of rheumatoid arthritis with baricitinib. *Clin Rheumatol*. 2020;39(2):613-4. doi: 10.1007/s10067-019-04833-6
70. Serhal L, Lwin MN, Holroyd C, Edwards CJ. Rheumatoid arthritis in the elderly: Characteristics and treatment considerations. *Autoimmun Rev*. 2020 Mar 29:102528. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102528

71. Fleischmann R, Alam J, Arora V, et al. Safety and efficacy of baricitinib in elderly patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2017;3(2):e000546. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000546
72. Kremer JM, Schiff M, Muram D, et al. Response to baricitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to csDMARDs as a function of baseline characteristics. *RMD Open*. 2018;4(1):e000581. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000581
73. Combe B, Balsa A, Sarzi-Puttini P, et al. Efficacy and safety data based on historical or pre-existing conditions at baseline for patients with active rheumatoid arthritis who were treated with baricitinib. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(8):1135-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214261
74. Huang F, Luo ZC. Risk of adverse drug events observed with baricitinib 2 mg versus baricitinib 4 mg once daily for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BioDrugs*. 2018;32(5):415-23. doi: 10.1007/s40259-018-0304-3
75. Kunwar S, Collins CE, Constantinescu F. Baricitinib, a Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol*. 2018;37(10):2611-20. doi: 10.1007/s10067-018-4199-7
76. Lee YH, Bae SC. Comparative efficacy and safety of baricitinib 2 mg and 4 mg in patients with active rheumatoid arthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Rheumatol*. 2018;77(4):335-42. doi: 10.1007/s00393-016-0254-4
77. Wu ZP, Zhang P, Bai JZ, et al. Efficacy and safety of baricitinib for active rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med*. 2018;16(3):2449-59. doi: 10.3892/etm.2018.6495
78. Honda S, Harigai M. The safety of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf*. 2020 Mar 21:1-7. doi: 10.1080/14740338.2020.1743263
79. Bae SC, Lee YH. Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Rheumatol*. 2019;78(6):559-67. doi: 10.1007/s00393-018-0531-5
80. Jegatheeswaran J, Turk M, Pope JE. Comparison of Janus kinase inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic literature review. *Immunotherapy*. 2019;11(8):737-54. doi: 10.2217/imt-2018-0178
81. Lee YH, Song GG. Relative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib in comparison to adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol*. 2020 Feb 13. doi: 10.1007/s00393-020-00750-1
82. Ren S, Bermejo I, Simpson E, et al. Baricitinib for previously treated moderate or severe rheumatoid arthritis: an evidence review group perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(7):769-78. doi: 10.1007/s40273-018-0616-7
83. Sepriano A, Kerschbaumer A, Smolen JS, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Feb 7. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216653
84. Kerschbaumer A, Sepriano A, Smolen JS, et al. Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Feb 7. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216656
85. Gossec L, Dougados M, Dixon W. Patient-reported outcomes as end points in clinical trials in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2015;1(1):e000019. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000019
86. Rendas-Baum R, Bayliss M, Kosinski M, et al. Measuring the effect of therapy in rheumatoid arthritis clinical trials from the patient's perspective. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:1391-403. doi: 10.1185/03007995.2014.896328
87. Taylor PC, Manger B, Alvaro-Gracia J, et al. Patient perceptions concerning pain management in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Int Med Res*. 2010;38:1213-24. doi: 10.1177/147323001003800402
88. Boyden SD, Hossain IN, Wohlfahrt A, Lee YC. Non-inflammatory causes of pain in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18:30. doi: 10.1007/s11926-016-0581-0
89. Lampa JB. Pain without inflammation in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;33(3):101439. doi: 10.1016/j.berh.2019.101439
90. Taylor PC, Moore A, Vasilescu R, et al. A structured literature review of the burden of illness and unmet needs in patients with rheumatoid arthritis: A current perspective. *Rheumatol Int*. 2016;36:685-95. doi: 10.1007/s00296-015-3415-x
91. Taylor PC, Lee YC, Fleischmann R, et al. Achieving pain control in rheumatoid arthritis with baricitinib or adalimumab plus methotrexate: results from the RA-BEAM trial. *J Clin Med*. 2019;8(6):831. doi: 10.3390/jcm8060831
92. Fautrel B, Kirkham B, Pope JE, et al. Effect of baricitinib and adalimumab in reducing pain and improving function in patients with rheumatoid arthritis in low disease activity: exploratory analyses from RA-BEAM. *J Clin Med*. 2019;8(9):1394. doi: 10.3390/jcm8091394
93. Taylor P, Pope J, Ikeda K, et al. Baricitinib provides better pain relief across all disease activity levels compared with placebo and adalimumab in rheumatoid arthritis [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2019;71 Suppl. 10. Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/baricitinib-provides-better-pain-relief-across-all-disease-activity-levels-compared-with-placebo-and-adalimumab-in-rheumatoid-arthritis/> (accessed 08.04.2020).
94. Busch-Dienstfertig M, Gonzalez-Rodriguez S. IL-4, JAK-STAT signaling, and pain. *JAK-STAT*. 2013;2:e27638. doi: 10.4161/jkst.27638
95. Salaffi F, Giacobazzi G, Di Carlo M. Chronic pain in inflammatory arthritis: mechanisms, metrology, and emerging targets – a focus on the JAK-STAT Pathway. *Pain Res Manag*. 2018 Feb 7;2018:8564215. doi: 10.1155/2018/8564215
96. Cook AD, Pobjoy J, Steidl S, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is a key mediator in experimental osteoarthritis pain and disease development. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R199. doi: 10.1186/ar4037
97. Lee KM, Prasad V, Achuthan A, et al. Targeting GM-CSF for collagenase-induced osteoarthritis pain and disease in mice. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020;28(4):486-91. doi: 10.1016/j.joca.2020.01.012
98. Choy EHS, Calabrese LH. Neuroendocrine and neurophysiological effects of interleukin 6 in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(11):1885-95. doi: 10.1093/rheumatology/kex391
99. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Лиля АМ, Насонов ЕЛ. Интерлейкин 6 как патогенетический фактор, опосредующий формирование клинических проявлений, и мишень для терапии ревматических заболеваний и депрессивных расстройств. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(3):318-27. doi: 10.14412/1995-4484-2019-318-327 [Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Lila AM, Nasonov EL. Interleukin 6 as a pathogenic factor mediating clinical manifestations and a therapeutic target for rheumatic diseases and depressive disorders. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):318-27. doi: 10.14412/1995-4484-2019-318-327 (In Russ.)].
100. Gadina M, Johnson C, Schwartz D, et al. Translational and clinical advances in JAK-STAT biology: The present and future of jakinibs. *J Leukoc Biol*. 2018;104(3):499-514. doi: 10.1002/JLB.SRI0218-084R
101. Choy EH. Clinical significance of Janus kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Dec 1. doi: 10.1093/rheumatology/key339
102. McInnes IB, Byers NL, Higgs RE, et al. Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):183. doi: 10.1186/s13075-019-1964-1

103. Dowty ME, Lin TH, Jesson MI, et al. Janus kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis demonstrate similar profiles of in vitro cytokine receptor inhibition. *Pharmacol Res Perspect*. 2019;7(6):e00537. doi: 10.1002/prp2.537
104. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):590-9. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599 [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590-9. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599 (In Russ.)].
105. Kubo S, Nakayamada S, Sakata K, et al. Janus kinase inhibitor baricitinib modulates human innate and adaptive immune system. *Front Immunol*. 2018;9:1510. doi: 10.3389/fimmu.2018.01510
106. Nielsen MA, Lomholt S, Mellekjær A, et al. Responses to cytokine inhibitors associated with cellular composition in models of immune-mediated inflammatory arthritis. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2(1):3-10. doi: 10.1002/acr2.11094
107. Temmoku J, Fujita Y, Matsuoka N, et al. Uric acid-mediated inflammasome activation in IL-6 primed innate immune cells is regulated by baricitinib. *Mod Rheumatol*. 2020 Mar 30:1-6. doi: 10.1080/14397595.2020.1740410
108. Murakami K, Kobayashi Y, Uehara S, et al. A Jak1/2 inhibitor, baricitinib, inhibits osteoclastogenesis by suppressing RANKL expression in osteoblasts in vitro. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181126. doi: 10.1371/journal.pone.0181126
109. Adam S, Simon N, Steffen U, et al. JAK inhibition increases bone mass in steady-state conditions and ameliorates pathological bone loss by stimulating osteoblast function. *Sci Transl Med*. 2020;12(530). doi: 10.1126/scitranslmed.aay4447
110. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med*. 2006;3:e297. doi: 10.1371/journal.pmed.0030297
111. Kretschmer S, Lee-Kirsch MA. Type I interferon-mediated autoinflammation and autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 2017;49:96-102. doi: 10.1016/j.coi.2017.09.003
112. Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest*. 2018;128(7):3041-52. doi: 10.1172/JCI98814
113. Meesilpavikkai K, Dik WA, Schrijver B, et al. Efficacy of Baricitinib in the treatment of chilblains associated with Aicardi-Goutieres syndrome, a type I interferonopathy. *Arthritis Rheum*. 2019;71(5):829-31. doi: 10.1002/art.40805
114. Psarras A, Emery P, Vital EM. Type I interferon-mediated autoimmune diseases: pathogenesis, diagnosis and targeted therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(10):1662-75. doi: 10.1093/rheumatology/kew431
115. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):452-61. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461 [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: new evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):452-61. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461 (In Russ.)].
116. Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392(10143):222-31. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31363-1
117. Dörner T, Tanaka Y, Petri M, et al. Molecular profiling identifies immunologic subgroups and informs mechanism of action of baricitinib in SLE [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2019;71 Suppl. 10. Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/molecular-profiling-identifies-immunologic-subgroups-and-informs-mechanism-of-action-of-baricitinib-in-sle/> (accessed 09.04.2020).
118. Kim H, Dill S, O'Brien M, et al. Preliminary response to Janus kinase (JAK) inhibition with baricitinib in refractory juvenile dermatomyositis [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2019;71 Suppl. 10. Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/preliminary-response-to-janus-kinase-jak-inhibition-with-baricitinib-in-refractory-juvenile-dermatomyositis/> (accessed 08.04.2020).
119. Авдеева АС. ИФН γ -индуцируемый белок 10 (IP-10) при ревматоидном артрите: обзор литературы и собственные данные. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):655-61. doi: 10.14412/1995-4484-2017-655-661 [Avdeeva AS. IFN- γ -induced protein 10 (IP-10) in rheumatoid arthritis: literature review and the authors' own data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):655-61. doi: 10.14412/1995-4484-2017-655-661 (In Russ.)].
120. Larosa M, Zen M, Gatto M, et al. IL-12 and IL-23/Th17 axis in systemic lupus erythematosus. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2019;244(1):42-51. doi: 10.1177/1535370218824547
121. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle. *J Med Virol*. 2020 Jan 16. doi: 10.1002/jmv.25678
122. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):123-32. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132 [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a rheumatologist's thoughts. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):123-32. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132 (In Russ.)].
123. Behrens EM, Koretzky GA. Review: Cytokine storm syndrome: looking toward the precision medicine era. *Arthritis Rheum*. 2017;69(6):1135-43. doi: 10.1002/art.40071
124. Gupta KK, Khan MA, Singh SK. Constitutive inflammatory cytokine storm: a major threat to human health. *J Interferon Cytokine Res*. 2020;40(1):19-23. doi: 10.1089/jir.2019.0085
125. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. Interleukin-6 use in COVID-19 pneumonia related macrophage activation syndrome. *Autoimmun Rev*. 2020 Apr 3:102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537
126. Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: A Storm is Raging. *J Clin Invest*. 2020 Mar 27. doi: 10.1172/JCI137647
127. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033-4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
128. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020 Jan 30. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
129. Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):e30-e31. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4
130. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis*. 2020 Feb 27. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30132-8
131. Насонов ЕЛ. Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):245-61. doi: 10.14412/1995-4484-2020-245-261 [Nasonov EL. Immunopathology and immunopharmacotherapy of coronavirus disease 2019 (COVID-19): focus on interleukin 6. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):245-61. doi: 10.14412/1995-4484-2020-245-261 (In Russ.)].

Насонов ЕЛ. <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Лила АМ. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Ревмоортопедия в России: история и современность

Павлов В.П.

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

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

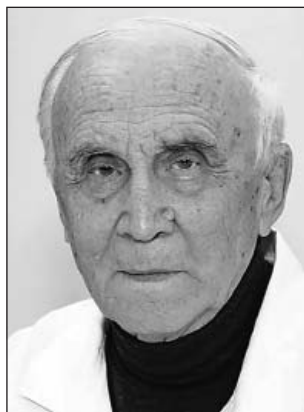
Контакты:

Вадим Петрович Павлов;
pavlov_irramn@mail.ru

Contact:

Vadim Pavlov;
pavlov_irramn@mail.ru

Поступила 01.04.2020



Павлов В.П. –

основоположник ревмоортопедии в СССР, заслуженный деятель науки РФ, ведущий научный сотрудник лаборатории ревмоортопедии и реабилитации ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, профессор, докт. мед. наук

В лекции рассмотрены основные этапы создания и развития ревмоортопедии в России, дана характеристика ее современного состояния. Подведены некоторые итоги научно-практической деятельности ревмоортопедов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, обсуждается перспектива дальнейших научных разработок, возможного развития малоинвазивной хирургии – артроскопических операций на крупных и мелких суставах. Уделено внимание вопросам восстановительного лечения больных ревматическими заболеваниями с использованием высокотехнологических методов лечения.

Ключевые слова: ревмоортопедия; ревматоидный артрит; синовэктомия; коленный сустав.

Для ссылки: Павлов В.П. Ревмоортопедия в России: история и современность. Научно-практическая ревматология. 2020;58(3):317–320.

ORTHOPEDIC RHEUMATOLOGY IN RUSSIA: HISTORY AND CONTEMPORANEITY Pavlov V.P.

The lecture considers the main stages of the creation and development of orthopedic rheumatology in Russia. It summarizes some results of the scientific and practical activities of orthopedic rheumatologists of the V.A. Nasonova Research Institute and discusses prospects for further scientific developments and the possible development of minimally invasive surgery, such as arthroscopic surgery of the large and small joints. Emphasis is placed on the rehabilitation of patients with rheumatic diseases, by using high-tech treatments.

Keywords: orthopedic rheumatology; rheumatoid arthritis; synovectomy; knee joint.

For reference: Pavlov VP. Orthopedic rheumatology in Russia: history and contemporaneity. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(3):317–320 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-317-320

Ревмоортопедия является составной частью современной ревматологии. В 2019 г. было отмечено ее 55-летие. Идея создания данной отрасли в России принадлежала академику А.И. Нестерову, который в середине прошлого столетия при организации Института ревматизма запланировал развитие этой новой дисциплины в рамках соответствующего структурного подразделения клинического отдела института.

Трудности первого этапа – собственно создания ревмоортопедии – заключались в полном отсутствии какого-либо опыта использования ортопедических принципов при хирургическом лечении ревматологических больных даже в крупнейших ортопедических научных и лечебных центрах Москвы и страны в целом. Кроме того, отсутствовали элементарные условия

для хирургической работы в самом здании Института ревматизма на ул. Петровка, д. 25. Приглашаемые А.И. Нестеровым специалисты-травматологи отказывались сотрудничать по этой же причине, а в Минздраве РСФСР идею создания ревмоортопедии считали нереальной.

Тем не менее А.И. Нестеров, по договоренности с горздравотделом Москвы, направил одного из сотрудников Института ревматизма (автора этой статьи) в Московскую городскую больницу №13 для хирургической работы с ревматологическими больными.

В конце 1962 г. в больнице была проведена операция на лучезапястном суставе пациентке с ревматоидным артритом (РА) – артродезирование, но артродез оказался несостоятельным. По мере освоения некоторых оперативных вмешательств, например синовэктомии ко-

ленного сустава, возникали сложности послеоперационной реабилитации, в том числе из-за отсутствия специалиста по лечебной физкультуре (ЛФК); у некоторых пациентов развивались рецидивы артрита оперированного сустава.

А.И. Нестеров неоднократно приезжал в ГКБ №13 на обходы оперированных ревматологических больных, одобрял результаты оперативного лечения у некоторых пациентов; он посоветовал больше читать зарубежную литературу по проблемам ревмоортопедии и послеоперационной реабилитации.

Первоначальный этап освоения некоторых оперативных вмешательств у больных РА заканчивался. В 1963 г. на ученом совете Института ревматизма состоялся доклад о первых результатах синовэктомии коленного сустава при РА, тем самым была доказана целесообразность хирургического лечения ревматологических больных с суставной патологией.

В 1964 г. на базе ГКБ №13 был организован артрологический сектор с 20-коечным хирургическим и 40-коечным ревматологическим отделениями. В состав хирургического отделения вошли еще два ассистента-хирурга, инструктор ЛФК, анестезиолог.

Наряду с освоением типовых ревмоортопедических операций при ревматических заболеваниях (РЗ) с использованием зарубежного опыта (командировки в Финляндию) была развернута научная работа. Целями этих исследований являлись:

- разработка показаний и противопоказаний для оперативного лечения резистентных артритов коленного сустава у больных РА на разных стадиях воспалительного процесса с учетом активности заболевания;
- создание системы реабилитационных мероприятий в ближайшем послеоперационном периоде;
- выявление осложнений во время самой операции, а также в послеоперационном периоде, их лечение и профилактика.

В ходе научных исследований предполагалось выявить клинико-морфологические признаки рецидивирования артрита оперированного сустава. Важнейшим вопросом являлась разработка критериев оценки отдаленных результатов хирургического лечения.

В течение последующих 3–4 лет были подготовлены две кандидатские диссертации (Н.У. Сергеева и М.Г. Трофимова), посвященные разработке восстановительных мероприятий в ближайшем послеоперационном периоде и изучению взаимосвязи результатов оперативного лечения с морфологическими изменениями регенерированной синовиальной оболочки у больных РА.

Разработан собственный вариант хирургического лечения осложненных форм артрита коленного сустава при РА с фиксированными сгибательными контрактурами — задняя капсулотомия. Эта операция была внедрена в клиническую практику, она используется и в настоящее время.

В итоге за 6 лет (1963–1968) был собран и обработан клинический материал и оформлена докторская диссертация (В.П. Павлов), которая в 1968 г. апробирована в Институте ревматизма и в 1970 г. защищена на Ученом совете АМН СССР.

Представленные в данной диссертационной работе отдаленные результаты 150 синовэктомий коленного сустава, проведенных за 7 лет, показали высокую эффективность этой операции в 75–80% случаев. Особый интерес представляет группа из 15 пациентов с ранним артритом коленного сустава (0–I класс артрита по Ларсену); у трех из них высокая эффе-

ктивность синовэктомии сохранялась до 40 лет после операции. Остальным 135 больным были произведены расширенные синовкапсулэктомии коленного сустава или дебридмент. Хорошие результаты операции сохранялись у них до 12 лет при наличии артрита II класса и до 3–4 лет при артрите III–IV класса. Сохранность достигнутых удовлетворительных результатов у этой группы пациентов не превышала 3–4 лет.

Недостатком раннего хирургического лечения является рецидивирование артрита оперированного сустава. По данным разных авторов, рецидивы возникали у 6–25% оперированных пациентов, а по результатам мультицентрового исследования американских ревмоортопедов — у каждого второго пациента через 2 года после синовэктомии. По этой причине в 70-х годах прошлого столетия данная операция в США практически не производилась (сведения, полученные при личных контактах с ревмоортопедами во время командировки в США).

Причиной рецидивирования артрита может быть травма или ранняя перегрузка оперированного сустава, о чем свидетельствуют исследования финского ревмехирурга Vainio. По собственным наблюдениям, факторами, влияющими на вероятность рецидива артрита после синовэктомии, могут быть:

- давность артрита коленного сустава;
- класс гонартрита;
- характер течения РА;
- морфологические особенности синовиита оперированного сустава;
- неадекватность антиревматической медикаментозной терапии РА в послеоперационном периоде.

Мы убедились в том, что, используя уточненные показания и противопоказания к отбору больных для синовэктомии коленного сустава, с учетом приведенных выше собственных данных, а также результатов, полученных нашими сотрудниками, можно снизить частоту рецидивов артрита оперированного сустава при РА.

По нашей инициативе в 1981 г. проведено мультицентровое исследование 10-летних отдаленных результатов ранней синовэктомии коленного сустава при РА европейскими (Н. Brattstrom и соавт. [1]) и японским (М. Mori [2]) ревмоортопедами. Были получены практически одинаковые данные: через 10 лет после синовэктомии коленного сустава хорошие результаты отмечены у 60% пациентов.

Всплеск интереса к этой операции возник после внедрения в практику хирургического лечения артроскопической технологии, которая обладала явным преимуществом перед открытым методом синовэктомии коленного сустава [1–3].

За период с 2001 по 2012 г. в травматолого-ортопедическом отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой выполнено 120 артроскопических синовэктомий (АСЭ; данные М.М. Липиной). У этих больных сохранялся стойкий синовит, несмотря на лечение базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов, что являлось прямым показанием к АСЭ.

Отдаленные результаты у этих пациентов исследовались с использованием индекса KSS (Knee Society Score). Оценивались также функциональный статус по НАQ, качество жизни по EQ-5D, динамика боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), активность РА по DAS28. В среднем через 4 года после хирургического лечения после АС индекс KSS повысился с $39,0 \pm 18,5$ до $74,1 \pm 28,9$ баллов ($p < 0,01$). Боль уменьшилась с $50,2 \pm 26,9$ до $21,7 \pm 21,98$ мм

ВАШ, индекс НАQ — с $1,33 \pm 0,88$ до $0,75 \pm 0,72$ балла ($p < 0,01$). После АСЭ отмечалось также существенное повышение качества жизни по EQ-5D с $0,39 \pm 0,28$ до $0,64 \pm 0,38$ балла. У 3,3% больных АСЭ оказалась не эффективной, в связи с чем им проводилась повторная АСЭ [4].

По данным, полученным в диссертационном исследовании М.М. Липиной, частота рецидивов синовита за 9 лет после АСЭ составила 20%. Факторами риска рецидивов синовита автор считает отсутствие терапии БПВП в послеоперационном периоде, что повышает вероятность рецидивов до 80% через 2 года после АСЭ.

В перспективе АСЭ может использоваться на ранней стадии артрита коленного сустава при РА (0—I класс по Ларсену). Она обладает явными преимуществами перед открытой синовэктомией, такими как меньший риск послеоперационных осложнений, более легкая послеоперационная реабилитация, сокращение срока пребывания в стационаре.

Расширенная синовкапсулэктомия — дебридмент — у пациентов с III и IV классом артрита коленного сустава в настоящее время применяется редко, так как сохранность удовлетворительных результатов после этой операции не превышает 3–5 лет.

АСЭ используется также для раннего хирургического лечения артрита локтевого сустава у больных РА. Так, по результатам исследований А.А. Роскидайло, через 3 мес после АСЭ локтевого сустава у 8 пациентов с РА отмечено улучшение функции оперированного сустава, сопровождавшееся положительной динамикой индекса Mayo–Oxford [5].

При РА АСЭ с успехом используется и для хирургического лечения других суставов.

Развитие необратимых изменений суставов при РА и других РЗ потребовало освоения артропластических, реконструктивных операций, а также эндопротезирования. Так, были освоены и усовершенствованы артродез кистевого сустава (С.Ш. Ожог), полуэндопротезирование коленного сустава с использованием имплантатов типа Макинтоша и Сбарборо.

Нами было освоено эндопротезирование тазобедренного сустава с использованием эндопротеза К.М. Сиваша, однако эта методика не получила широкого применения из-за тяжелых осложнений в условиях обычного больничного стационара, в том числе и в ГКБ №13.

В хирургическом корпусе этой больницы в 70-х годах прошлого столетия нам был предоставлен целый этаж с ортопедическим отделением на 60 коек, что позволило расширить хирургическую деятельность и заниматься проблемами ревмоортопедического лечения у пациентов с ревматоидной кистью, ревматоидной стопой, с артритами коленного и локтевого суставов. Наряду с оперативной ортопедической деятельностью у больных РЗ велись исследования по консервативной ревмоортопедии.

В общей сложности в тесном контакте с ревматологами артросектора, возглавляемого профессором М.Г. Астапенко, было выполнено свыше 3 тыс. оперативных вмешательств с хорошими и удовлетворительными ближайшими и отдаленными результатами у 85% больных РЗ. Ежегодно нам удавалось восстанавливать функцию передвижения у 5–6 тяжелых (так называемых «постельных») больных РЗ.

Опубликовано свыше 250 печатных трудов, из них две монографии, получено 17 авторских свидетельств, защищены две докторские диссертации (В.П. Павлов и Э.Ш. Абасов), 12 кандидатских диссертаций (М.Г. Трофимова, Н.У. Сергеева, Б.А. Асин, Э.Ш. Абасов, Н.В. Загородний,

И.Н. Ручкин, Н.Г. Байкулова, Г.Н. Череш, А.Е. Вершинин, Л.П. Котляр, Е.Ф. Назаренко, Н.И. Горячев).

В 1986 г. по приказу директора Института ревматологии академика В.А. Насоновой пять сотрудников ортопедического отделения артросектора на базе ГКБ №13 (В.П. Павлов, Б.А. Асин, А.Е. Вершинин, И.Н. Ручкин и Л.Н. Вавина) были переведены в новое здание Института (Каширское шоссе, д. 34А) для организации хирургического отделения. Остальные сотрудники ортопедического отделения ГКБ №13 работают в нем и сейчас, обслуживая ревматологических и ортопедических больных г. Москвы.

Первая ревмоортопедическая операция была проведена в новом здании Института в середине 1987 г., т. е. ровно через 1,5 года после организации лаборатории ревмоортопедии и реабилитации и ортопедического отделения на 9-м этаже. В течение последующих 3 лет удалось восстановить уровень хирургической активности, который соответствовал ортопедическому отделению в ГКБ №13. Однако в 90-х годах началась «перестройка по Горбачеву», в результате которой большая часть сотрудников хирургического отделения уволились в поисках работы с более высокой зарплатой. В хирургическом отделении с названием «травматолого-ортопедическое» продолжили работать четыре сотрудника: руководитель, врач, трудотерапевт в роли операционной сестры, а также несколько сестер. Хирургическая деятельность снизилась до нижнего предела, в связи с чем поступили предложения о закрытии отделения и размещения на 9-м этаже лабораторий. Однако с помощью директора института академика В.А. Насоновой удалось решить кадровые вопросы, к нам возвратились ранее уволившиеся сотрудники, пришли врачи из ГКБ №13, онкоцентра, ЦИТО, выпускники Медицинской академии им. И.М. Сеченова, а за последнее время — из Института им. Н.В. Склифосовского. Всего в отделении в настоящее время работают 14 хирургов, три аспиранта и три ординатора.

Благодаря неоценимой помощи директора института академика Е.Л. Насонова был реконструирован оперблок с учетом требований к современным высокасептическим операционным. В настоящее время можно одновременно выполнять три операции в трех операционных комнатах: например, двум пациентам — эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов, а третьей больной — артроскопическую синовэктомию локтевого сустава. В течение одного операционного дня производится 6–8 оперативных вмешательств.

В ортопедо-травматологическом (ревмоортопедическом) отделении производятся современные хирургические операции — эндопротезирование тазобедренного, коленного, локтевого, плечевого, голеностопного, пястно-фалангового суставов, а также артропластические, реконструктивные операции, ревизионная хирургия, сухожильная пластика, артродезы.

За 22-летний период (1992–2014) было защищено 6 кандидатских диссертаций (С.Ш. Ожог, С.А. Макаров, А.О. Арсеньев, М.М. Липина, А.А. Роскидайло, Я.Б. Хренников). В 2011 г. опубликована монография «Ревмоортопедия» (В.П. Павлов, В.А. Насонова), в 2013 г. вышло ее переработанное и дополненное второе издание, а в 2017 г. — третье. Все сотрудники принимали участие в работе съездов и конференций ревматологов, в школе имени В.А. Насоновой.

В.А. Насонова большое внимание уделяла развитию консервативной ортопедии, в частности проблеме ортезирования. В научный план лаборатории ревмоортопедии и реабилитации была включена разработка ортеза для коленного сустава. Такой ортез был сконструирован и запа-

тентован. В.А. Насонова и другие участники разработки получили патенты. Это изобретение было внедрено в промышленное производство. В.А. Насонова лично ездила на фабрику ортопедической обуви под Пековым, контролировала лекала и другие производственные детали. Было выпущено и продано 10 тыс. изделий, но в дальнейшем выпуск ортезов был прекращен из-за отсутствия спроса на них в связи с насыщением рынка импортной продукцией.

Нами был подготовлен опытный ортезист А.О. Арсеньев, который защитил в ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой кандидатскую диссертацию на тему ортезирования; была организована ортезная мастерская, где изготавливались индивидуальные ортезы для кистей, стоп, позвоночника, шейные стабилизаторы послеоперационным больным, а также пациентам из других отделений Института.

С научными докладами об ортезировании больных РЗ В.А. Насонова и сотрудники ревмоортопедической лаборатории выступали на международных конференциях в Пештянах и Риме.

Следует подчеркнуть, что благодаря академикам А.И. Нестерову, В.А. Насоновой и Е.Л. Насонову в России возникла ревмоортопедия — составная часть современной ревматологии.

В 2014 г. был отмечен 50-летний юбилей этой новой дисциплины, что дало нам повод подвести некоторые итоги научно-практической деятельности и наметить перспективу дальнейших разработок ревмоортопедии. После окончания пленарной лекции выступили с результатами своих диссертационных работ сотрудники ассоциации ревмоортопедии.

В исследовании Д.В. Иванова «Качество жизни и функция тазобедренного сустава на ранних сроках наблюдения после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава (ЭПТС) у больных ювенильным артритом (ЮА)» наблюдались 22 пациента с ЮА (20 женщин и двое мужчин) в возрасте 18–49 лет, в среднем 27,9 года, перешедших во взрослое состояние с явными признаками физического недоразвития: средний рост — 155 см, масса тела — 47,7 кг. Длительность заболевания в среднем 7,1 года. У 41% отмечена легкая протрузия тазобедренного сустава.

Через год после ЭПТС отмечалось уменьшение боли по ВАШ в среднем с 65,4 до 36,3 мм, NAI с 2,016 до 1,159,

а также повышение качества жизни больных с увеличением индекса EQ с 0,15 до 0,64. Через год после операции функция тазобедренного сустава по NHS у 4 (18,2%) пациентов оценивалась как отличная (90–100 баллов), у 4 (18,2%) — как хорошая (80–89 баллов), у 8 (36,4%) — как удовлетворительная (70–79 баллов), у 6 (27,2%) — как неудовлетворительная (<70 баллов).

Таким образом, ЭПТС у взрослой группы пациентов с ЮА через год в значительной степени улучшает функцию оперированного сустава, уменьшает боль и повышает качество жизни [6].

В заключение отметим, что идея академика А.И. Нестерова о создании ревмоортопедии как нового направления в ревматологии и организации ортопедо-хирургического отделения в Институте ревматизма успешно реализована. За 50-летний период (1964–2014) в наш Институт были вызваны 1620 пациентов с РЗ из всех регионов России. Эти больные страдали от сильных болей в пораженных суставах, не могли работать или выполнять домашнюю работу, не могли ходить. У некоторых из них по этим причинам была разрушена семейная жизнь. Всем этим больным была оказана высокотехнологичная медицинская помощь, которая значительно повысила качество их жизни, обеспечила возможность самостоятельного передвижения или возвращения к работе. Некоторые пациентки (в том числе страдавшие системной красной волчанкой) вышли замуж, родили детей.

Таким образом, идея А.И. Нестерова была воплощена в жизнь, несмотря на недоверие к ней высшей медицинской власти и традиционных ортопедических институтов.

Эта идея продолжает плодотворно развиваться и в наши дни.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор самостоятельно разработал концепцию статьи и подготовил рукопись. Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brattström, Czurda, Gschwend, et al. Long-term results of knee synovectomy in early cases of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 1985;4(1):19–22. doi: 10.1007/bf02032312
2. Mori M, Ogawa R. Anterior capsulectomy in the treatment of rheumatoid arthritis of the knee joint. *Arthritis Rheum*. 1963;6:130–7. doi: 10.1002/art.1780060205
3. Mellbye OJ, Otte P, Fassbender HG. Present definition of recurrent synovitis after surgical synovectomy. *Clin Rheumatol*. 1985;4(1):26–9. doi: 10.1007/BF02032314
4. Липина ММ, Макаров МА, Амирджанова ВН и др. Влияние артроскопической синовэктомии коленного сустава на показатели качества жизни и функциональное состояние больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(3):120–4. doi: 10.14412/1995-4484-2012-720 [Lipina MM, Makarov MA, Amirdzhanova VN, et al. Impact of arthroscopic synovectomy of the knee joint on quality-of-life indicators and functional status in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(3):120–4. doi: 10.14412/1995-4484-2012-720 (In Russ.)].
5. Роскидайло АА, Макаров СА, Амирджанова ВН. Отдаленные результаты синовэктомии и дебримента локтевого сустава при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(6):65–9. doi: 10.14412/1995-4484-2011-523 [Roskidailo AA, Makarov SA, Amirdzhanova VN. Long-term results of elbow synovectomy and debridement in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(6):65–9. doi: 10.14412/1995-4484-2011-523 (In Russ.)].
6. Иванов ДВ, Макаров СА, Каратеев ДЕ и др. Эндопротезирование тазобедренного сустава у больных ювенильным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(3):323–8. doi: 10.14412/1995-4484-2015-323-328 [Ivanov DV, Makarov SA, Karateev DE, et al. Total hip arthroplasty in patients with juvenile arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):323–8. doi: 10.14412/1995-4484-2015-323-328 (In Russ.)].

Павлов В.П. <https://orcid.org/0000-0002-0178-9328>

Интерлейкин 5 – новая мишень для терапии эозинофильного гранулематоза с полиангиитом

Бекетова Т.В., Арсеньев Е.В.

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

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

Контакты:

Татьяна Валентиновна Бекетова;
tvbek@rambler.ru

Contact:

Tatiana Beketova;
tvbek@rambler.ru

Поступила 14.04.2020

Интерлейкин 5 (ИЛ5) участвует в созревании и активации эозинофилов, его продукция повышена при эозинофильном гранулематозе с полиангиитом (ЭГПА). Эта редкая форма системных васкулитов (СВ) характеризуется периферической эозинофилией и поражением многих органов и систем. Внедрение в клиническую практику глюкокортикоидов (ГК) и цитостатиков значительно улучшило прогноз ЭГПА, но их применение сопряжено со значительными неблагоприятными реакциями и может быть недостаточно эффективно. При использовании стандартных схем лечения не всегда удается добиться ремиссии, сохраняется высокая частота рецидивов ЭГПА. Меполизумаб является антагонистом ИЛ5 и перспективным средством для лечения больных ЭГПА. В представленном обзоре литературы рассматриваются аргументы в пользу применения меполизумаба при ЭГПА и обсуждаются вопросы его эффективности и безопасности. Накопленные в настоящее время данные свидетельствуют об эффективности и безопасности меполизумаба у пациентов с ЭГПА, что было продемонстрировано в регистрационном двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании MIRRA. Лечение антагонистом ИЛ5 позволяет контролировать как симптомы бронхиальной астмы, так и проявления СВ, повышает вероятность достижения ремиссии ЭГПА, может способствовать снижению риска рецидива, дает возможность минимизировать дозу ГК.

Ключевые слова: эозинофильный гранулематоз с полиангиитом; генно-инженерные биологические препараты; интерлейкин 5; меполизумаб.

Для ссылки: Бекетова ТВ, Арсеньев ЕВ. Интерлейкин 5 — новая мишень для терапии эозинофильного гранулематоза с полиангиитом. Научно-практическая ревматология. 2020;58(3):321–329.

INTERLEUKIN-5 IS A NEW TARGET IN THE TREATMENT OF EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS

Beketova T.V., Arseniev E.V.

Interleukin-5 (IL-5) is involved in the maturation and activation of eosinophils, its production is increased in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). This rare form of systemic vasculitides (SV) is characterized by peripheral eosinophilia and involves multiple organs and systems. The clinical introduction of glucocorticoids (GCs) and immunosuppressants has considerably improved the prognosis of EGPA, but their use is associated with significant adverse reactions and cannot be effective enough. The use of standard treatment regimens cannot always allow to achieve remission; the rate of EGPA relapses remains high. Mepolizumab is an IL-5 antagonist and a promising drug for the treatment of patients with EGPA. The presented literature review considers arguments in favor of using mepolizumab in EGPA patients and discusses its efficacy and safety. The currently accumulated data suggest that mepolizumab is effective and safe in treating patients with EGPA, what has been demonstrated in the registration double-blind, randomized, placebo-controlled MIRRA study. Treatment with the IL-5 antagonist allows one to control both the symptoms of asthma and the manifestations of SV, enhances the probability of achieving remission of EGPA, can help reduce the risk of relapse and minimize the dose of GS.

Keywords: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; biological agents, interleukin-5; mepolizumab.

For reference: Beketova TV, Arseniev EV. Interleukin-5 is a new target in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(3):321–329 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-321-329

Современные достижения в ревматологии связаны с расширением спектра мишеней фармакотерапии, внедрением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и малых молекул, которые позволяют прицельно контролировать ключевые узлы иммуннопатологических реакций и демонстрируют преимущества перед стандартными методами лечения в отношении как эффективности, так и безопасности. В последнее время перечень зарегистрированных в мире и в России ГИБП для применения при системных васкулитах (СВ) расширился и включает, помимо ритуксимаба при гранулематозе с полиангиитом (ГПА) и микроскопическом полиангиите (МПА), тоцилизумаба при гигантоклеточном

артериите, еще один ГИБП — антагонист интерлейкина 5 (ИЛ5) меполизумаб (Нукала®), который пополнил арсенал лечения эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (ЭГПА).

На основании результатов, полученных в 2017 г. в двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании (РПКИ) III фазы MIRRA (Mepolizumab In Relapsing or Refractory EGPA) [1], меполизумаб (Нукала®) был одобрен в том же 2017 г. в США и в ноябре 2019 г. в России для терапии ЭГПА со схемой лечения по 300 мг подкожно (п/к) с интервалом в 4 нед.

ЭГПА — это редкая нозология, которая наряду с ГПА и МПА относится к группе СВ,

ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), и характеризуется периферической эозинофилией и васкулитом преимущественно мелких сосудов, что ведет к поражению многих органов и систем. Наиболее часто при ЭГПА отмечается вовлечение в патологический процесс респираторных органов, которое характеризуется бронхиальной астмой (БА), легочными инфильтратами, синуситом, и периферической нервной системы в виде множественного мононеврита, могут также поражаться сердце, почки, желудочно-кишечный тракт, кожа. До внедрения в клиническую практику глюкокортикоидов (ГК) ЭГПА был фатальным заболеванием [2, 3]. Лечение ГК и цитостатиками, прежде всего циклофосфаном (ЦФ) и азатиоприном (АЗА), значительно улучшило прогноз при ЭГПА, но их применение сопряжено со значительными неблагоприятными реакциями (НР) [4] и может быть недостаточно эффективным. При использовании стандартных схем лечения не во всех случаях удается добиться ремиссии, в том числе в отношении проявлений БА и риносинусита, сохраняется высокая частота рецидивов ЭГПА, в ряде случаев больные вынуждены длительно принимать средние или высокие дозы ГК [2, 3, 5–7].

ЭГПА рассматривается как заболевание, преимущественно опосредованное эффектами Т-хелперов 2-го типа (Th2), играющих ключевую роль при БА и других аллергических заболеваниях, что подтверждают результаты исследования периферической крови, жидкости бронхоальвеолярного лаважа и биопсии пораженных органов [3, 8]. Кроме того, получены свидетельства участия в патогенезе ЭГПА Th1- и Th17-зависимых иммунных реакций [3], отмечалось также снижение уровня регуляторных CD4⁺ Т-клеток (T_{reg}) [9], более выраженное при активном ЭГПА, чем при БА или эозинофильной пневмонии. По-видимому, патогенез ЭГПА связан с дисбалансом в пользу Th2-иммунного ответа, который может варьировать в различные фазы заболевания и у разных пациентов.

Развитие ЭГПА связано также с активацией В-клеток, о чем свидетельствуют гиперпродукция АНЦА со специфичностью к миелопероксидазе, по данным двух крупных исследований [10, 11], присутствующая у 38% пациентов, повышение уровня IgE и IgG4 [12], потенциальная способность В-клеток продуцировать ИЛ5 и В1-клеток — экспрессировать его рецептор [13, 14], а также возможная эффективность анти-В-клеточной терапии ритуксимабом как при АНЦА-позитивных, так и при АНЦА-негативных вариантах ЭГПА [15].

Ключевую роль в повреждении органов играет тканевая и периферическая эозинофилия, которая у части пациентов сочетается с гиперпродукцией АНЦА [16]. Повреждение стенок сосудов развивается как вследствие прямого цитотоксического действия эозинофилов, так и за счет привлечения других клеток. Активированные эозинофилы выделяют высокотоксичные цитоплазматические белки, такие как главный щелочной протеин, эозинофильный катионный протеин (ЭКП), эозинофильная пероксидаза, эозинофильный нейротоксин, и продуцируют ряд цитокинов, способных поддерживать Th2-зависимые воспалительные реакции [17, 18]. Эозинофильные протеины проявляют цитотоксичность в отношении эндотелиальных клеток и клеток эндокарда (особенно главный щелочной протеин и ЭКП), способны активировать тромбоциты

и ослаблять антикоагулянтные эффекты тромбомодулина [19, 20]. ЭКП и эозинофильный нейротоксин обладают повреждающим действием в отношении нервной ткани, что может способствовать поражению периферической нервной системы при ЭГПА. Интересно, что при АНЦА-ассоциированном ЭГПА чаще наблюдаются гломерулонефрит, периферическая невропатия и поражение кожи, развитие которых в первую очередь связывают с васкулитом, в то время как легочные инфильтраты и кардит, преимущественно обусловленные эозинофильной инфильтрацией, преобладают при АНЦА-негативном варианте заболевания [10, 11].

Многообразные функции эозинофилов регулирует ИЛ5, принадлежащий к семейству индукторов кроветворения и иммунного ответа, членами которого являются также ИЛ3, ИЛ4, ИЛ9, ИЛ13 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) [21]. Гены, кодирующие эти белки, расположены кластером на хромосоме 5q31 [14], в субпопуляциях Т-лимфоцитов Th0 и Th2 эти гены могут экспрессироваться одновременно, что не является строго обязательным [14, 22].

ИЛ5 отвечает прежде всего за дифференцировку и пролиферацию эозинофилов, а также контролирует процессы эндотелиальной адгезии, проникновения эозинофилов из кровяного русла в ткани, активацию и дегрануляцию эозинофилов, оказывает влияние на процесс апоптоза [14]. Гиперпродукцию ИЛ5 выявляют при различных заболеваниях, сопровождающихся эозинофилией, включая ЭГПА [23–25], гиперэозинофильный синдром (ГЭС) [26, 27], БА [28], полипозный риносинусит (ПРС) [29], эозинофильный гастроэнтерит [30] и эозинофильный эзофагит (ЭЭ) [31]. Интересно, что основной терапевтический эффект ГК при эозинофильных воспалительных заболеваниях связывают с подавлением продукции ИЛ5 [32, 33].

ИЛ5 является гомодимером, состоящим из 13 аминокислот, субъединицы которого связаны дисульфидными мостиками, и проявляет активность только в форме димера [14]. Основным источником ИЛ5 являются активированные Th2, но при определенных условиях ИЛ5 могут продуцировать и другие клетки, включая Т-киллеры, естественные киллеры, тучные клетки [14], В-клетки [13] и эозинофилы [14, 34].

ИЛ5 реализует свои эффекты, связываясь со специфическим рецептором (ИЛ5Р), который экспрессируют преимущественно эозинофилы и их предшественники (CD34⁺) [14, 17]. ИЛ5Р состоит из индивидуальной субъединицы α (ИЛ5Р α /CD125) и субъединицы β с (βс/CD131), которая является общей молекулой для передачи сигналов от рецепторов ИЛ5, ИЛ3 и ГМ-КСФ [35]. Несмотря на общий функциональный рецептор βс, действие ИЛ5 не совпадает полностью с действием других цитокинов.

После специфического связывания ИЛ5 с ИЛ5Р α функциональная субъединица βс реализует проведение сигнала с комплекса ИЛ5Р α /ИЛ5 и активирует сложную сеть внутриклеточных сигнальных путей [14, 36]. Происходит быстрое фосфорилирование тирозина различных клеточных белков (киназ и факторов транскрипции, включая JAK1, JAK2, STAT5, Raf-1), которые в свою очередь активируют дальнейшие внутриклеточные сигнальные каскады, приводящие к функциональным изменениям эозинофилов [14], сигнальные пути Raf/MEK/ERK и JAK/STAT, предотвращают апоптоз эозинофилов, что увеличивает срок их жизни.

Поскольку JAK2 имеет основополагающее значение для реализации сигнального пути после связывания ИЛ5 с соответствующим рецептором, ингибиторы JAK могут быть перспективны для лечения эозинофильных воспалительных заболеваний. В 2017 г. В. King и соавт. [37] сообщили об использовании ингибиторов JAK, тофацитиниба и руксолитиниба, у пяти пациентов с ГЭС; такое лечение без сопутствующего назначения ГК привело к нормализации числа эозинофилов в крови и ремиссии клинических проявлений заболевания.

Поскольку эозинофилы способны самостоятельно продуцировать ИЛ5 и экспрессируют ИЛ5R α , обсуждается возможность эндогенной ауторегуляции, в пользу которой может свидетельствовать выявляемое после лечения антагонистами ИЛ5 повышение уровней ИЛ5R α и ИЛ5 [25]. Последнее может происходить вследствие образования комплекса меполизумаб/ИЛ5 и увеличения периода полураспада цитокина [38].

Альтернативный сплайсинг мРНК ИЛ5R α способен приводить к образованию различных изоформ ИЛ5R, мембранной (мИЛ5R α) и растворимой (рИЛ5R α), проявляющих антагонистические свойства. В то время как мИЛ5R α осуществляет начальный этап проведения сигнала, рИЛ5R α может связывать свободный ИЛ5 и блокировать его физиологическую активность [39, 40]. Этот процесс не является строго детерминированным, соотношение мИЛ5R α и рИЛ5R α варьирует в зависимости от активации эозинофилов и их локализации (кровь или ткани), изменяя тем самым итоговое содержание ИЛ5 и опосредованные ИЛ5R эффекты, что потенциально может способствовать прогрессированию эозинофильного воспаления.

Кроме того, поскольку при активации рецепторов ИЛ3 и ГМ-КСФ сигнал передается на субъединицу β c [35], это может ограничивать эффект антагонистов ИЛ5. Экспериментальные исследования свидетельствуют о динамической дифференциальной регуляции эозинофильных рецепторов ИЛ3, ИЛ5 и ГМ-КСФ с участием соответствующих лигандов. Так, ИЛ3, ИЛ5 и ГМ-КСФ снижают экспрессию ИЛ5R α с потерей чувствительности к ИЛ5, но усиливают экспрессию ИЛ3R α . Со снижением экспрессии ИЛ5R на тканевых эозинофилах связывают возмож-

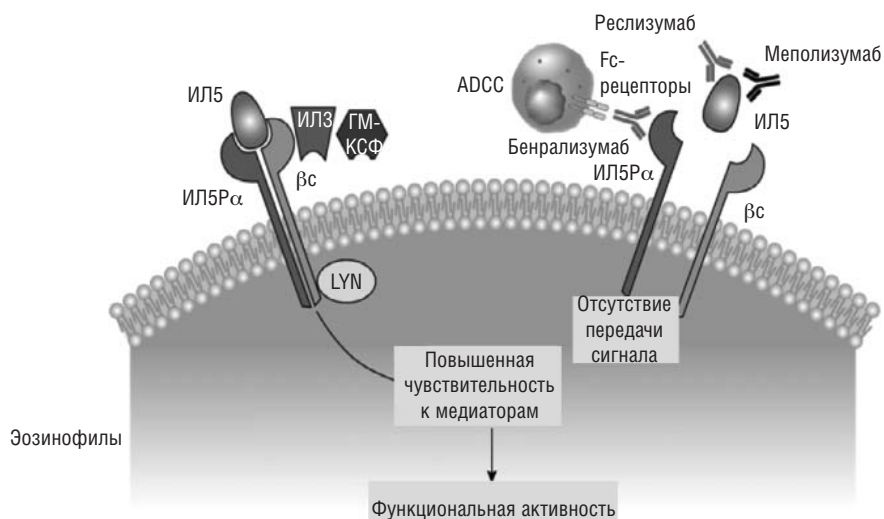
ный недостаточный эффект антагонистов ИЛ5 в отношении эозинофильной инфильтрации органов дыхания при БА [41]. Тканевые эозинофилы могут быть менее чувствительны к лечению. Так, в небольшом двойном слепом рандомизированном исследовании [42] у пациентов с нетяжелым течением БА внутривенное (в/в) введение меполизумаба в дозе 750 мг трижды с интервалом 4 нед вызывало уменьшение числа эозинофилов, медиана которого в слизистой оболочке бронхов составила 55 [29; 89] % ($p=0,009$ при сравнении с плацебо – ПЛ), в костном мозге – 52 [45; 76] % ($p=0,003$), а в периферической крови – 100 [67; 100] % ($p=0,02$).

Стратегия, направленная на подавление эффектов ИЛ5, может быть основана как на ингибировании ИЛ5 (меполизумаб, реслизумаб), так и на связывании с ИЛ5R α (бенрализумаб; см. рисунок). В первую очередь препараты данной группы разрабатывались для лечения тяжелой эозинофильной БА [43–49] и ГЭС [50–52], в дальнейшем был получен опыт применения антагонистов ИЛ5 и при других заболеваниях (табл. 1), сопровождающихся эозинофилией, включая ПРС [53, 54], ЭЭ [55], атопический дерматит [56].

Накопленные данные свидетельствуют, что применение антагониста ИЛ5 меполизумаба или ингибитора рецептора ИЛ5 α бенрализумаба для лечения тяжелой эозинофильной БА эффективно контролирует ее проявления, снижает риск рецидива, позволяет уменьшить дозу ГК [43–49, 57, 58] и повысить качество жизни пациентов с БА [44]. В результате сравнительного анализа 11 исследований эффективности меполизумаба, бенрализумаба и реслизумаба с учетом выраженности периферической эозинофилии у пациентов с тяжелой БА [57] отмечено, что при аналогичном уровне эозинофилов крови лечение меполизумабом сопровождалось достоверным уменьшением числа клинически значимых обострений – на 34–45% по сравнению с бенрализумабом ($p<0,05$) и на 45% по сравнению с реслизумабом ($p=0,007$). Меполизумаб позволял лучше контролировать астму, чем бенрализумаб ($p<0,05$) или реслизумаб ($p=0,004$). Бенрализумаб обеспечивал более значительное улучшение легочной функции, чем реслизумаб ($p=0,025$), в группе пациентов с эозинофилией $\geq 0,400 \cdot 10^9/\text{л}$. Вместе с тем в небольшом

слепом плацебоконтролируемом исследовании [58] в/в введение реслизумаба по 3 мг/кг каждые 4 нед было эффективно у 10 пациентов с тяжелой БА, получавших ранее без эффекта меполизумаб в дозе 100 мг п/к каждые 4 нед.

В двойном слепом РПКИ у пациентов с рецидивирующим полипозным ринитом, получающих местно ГК и нуждающихся в хирургическом вмешательстве, лечение меполизумабом по 750 мг в/в с интервалом в 4 нед способствовало уменьшению клинических проявлений и значительному снижению потребности в хирургическом вмешательстве ($p=0,006$) [54]. При тяжелом атопическом дерматите на фоне лечения меполизумабом (100 мг п/к с интервалом 4 нед) не отмечено существенного клинического



Механизм действия антагонистов ИЛ5 (адаптировано из [17])

Таблица 1 Характеристика основных клинических исследований меполизумаба при заболеваниях, связанных с эозинофилией

Автор, год, источник	Дизайн исследования	Характеристика группы, получавшей меполизумаб	До лечения меполизумабом: BVAS, Эоз. (среднее)	Схема лечения меполизумабом	Сопутствующее лечение	После лечения меполизумабом	НР меполизумаба	Результаты исследования меполизумаба
Kim S. и соавт., 2010 [60]	Открытое пилотное	7 – ЭГПА 7/7 – ремиссия	BVAS 6,9 Эоз. 3,4%	750 мг в/в каждые 4 нед в течение 4 мес	ПРЕД 12,9 мг/сут, 3/7 – МТ, 1/7 – ГХ	Эоз. M=0,8%	1/7 – головная боль, 1/7 – диарея, 1/7 – кожный зуд	Меполизумаб позволял снизить дозу ГК. После прекращения терапии меполизумабом возможен рецидив ЭГПА
Moosig F. и соавт., 2011 [61]	Одноцентровое открытое проспективное II фазы	10 – ЭГПА: 7/10 – рецидивирующий, 3/10 – рефрактерный	BVAS 7,5 Эоз. 539 кл/мкл	750 мг в/в каждые 4 нед в течение 9 мес	ПРЕД 19 мг/сут, 5/10 – МТ, 2/10 – АЗА, 3/10 – ЦФ, 1/10 – ЛЕФ	Эоз. M=24 кл/мкл	4/10 – серьезные НР (вероятно, не связаны с меполизумабом), 11/10 – несерьезные НР	Меполизумаб позволял снизить дозу ГК без рецидива ЭГПА
Wechsler M.E. и соавт., 2017 [1]	Двойное слепое РПКИ III фазы (MIRRA)	68 – ЭГПА: 75% – рецидивирующий, 50% – рефрактерный (68 – ПЛ)	BVAS >0 у 54% Эоз. 177 кл/мкл	300 мг п/к каждые 4 нед в течение 52 нед	ПРЕД 12 мг/сут, 19% – МТ, 29% – АЗА, 9% – ММФ, 1% – ЛЕФ	Выраженное снижение числа Эоз.	18% (в группе ПЛ – 26%)	Клинический эффект лечения меполизумабом у 87% (ПЛ – 53%). Меполизумаб позволял снизить дозу ГК до 4 мг и менее (в сравнении с ПЛ p<0,001)
Rothenberg M.E. и соавт., 2008 [50]	Двойное слепое РПКИ	43 – ГЭС 100% – FIP1L1-PDGFRa отр. (42 – ПЛ)	Эоз. >1500 кл/мкл	750 мг в/в каждые 4 нед в течение 36 нед	ПРЕД 20–60 мг/сут	Эоз. <600 кл/мкл у 95% пациентов	5% – головная боль 9% – артралгии 5% – повышение ГГТ	Меполизумаб позволял снизить дозу ГК
Nair P. и соавт., 2009 [43]	Двойное слепое РПКИ	9 – БА с Эоз. в мокроте, 9/9 – ГК-зависимая (11 – ПЛ)	Эоз. 16,6%	750 мг в/в каждые 4 нед в течение 5 мес	ГК	Эоз. M=0,3% через 8 нед после последней инфузии	1/9 – тяжелая, одышка 1/9 – усталость при снижении дозы ПРЕД <2,5 мг/сут	Меполизумаб уменьшал число Эоз. в крови и мокроте, позволял снизить дозу ГК
Halдар P. и соавт., 2009 [44]	Двойное слепое РПКИ	29 – БА 100% – рефрактерная (32 – ПЛ)	Эоз. 6,8%	750 мг в/в каждые 4 нед в течение 50 нед	ГК	Выраженное снижение числа Эоз.	10%, в том числе обострение БА (в группе ПЛ – 34%, в том числе обострение БА)	Меполизумаб снижал число тяжелых обострений БА (в сравнении с ПЛ p=0,02) и повышал качество жизни пациентов с БА (в сравнении с ПЛ p=0,02)
Pavord I.D. и соавт., 2012 [45]	Двойное слепое РПКИ (DREAM)	621 – БА с Эоз. в мокроте 3-й группы: различная доза в/в меполизумаба (159 – ПЛ)	Эоз. в мокроте >3% I – 0,25•10 ⁹ /л II – 0,23•10 ⁹ /л III – 0,25•10 ⁹ /л	I – 75 мг в/в, II – 250 мг в/в, III – 750 мг в/в, каждые 4 нед в течение 32 нед	ГК	Снижение числа Эоз. в мокроте I – 0,22•10 ⁹ /л II – 0,14•10 ⁹ /л III – 0,12•10 ⁹ /л	Фатальные НР: I – 0%, II – 1%, III – 1% Другие серьезные НР: I – 13%, II – 16,6%, III – 12%	При использовании разных доз меполизумаба нет различий клинической эффективности и безопасности

Автор, год, источник	Дизайн исследования	Характеристика группы, получавшей меполизумаб	До лечения меполизумабом: BVAS, Эоз. (среднее)	Схема лечения меполизумабом	Сопутствующее лечение	После лечения меполизумабом	НР меполизумаба	Результаты исследования меполизумаба
Ortega H.G. и соавт., 2014 [47]	Открытое РПКИ (MENSA)	385 – БА две группы: в/в и п/к меполизумаб (191 – ПЛ)	>150 кл/мкл	I – 75 мг в/в; II – 100 мг п/к каждые 4 нед в течение 32 нед	ГК	Наибольшее снижение числа Эоз. на 12-й неделе терапии	Все НР: I – 84% II – 78% Серьезные НР: I – 7% II – 8,8%	Как п/к форма меполизумаба, так и в/в инфузии позволяют эффективно снижать число Эоз. и контролировать БА со значительным уменьшением частоты рецидивов (на 47–53% по сравнению с ПЛ)
Bachert C. и соавт., 2017 [54]	Двойное слепое РПКИ	54 – ПРС (51 – ПЛ)	500 кл/мкл	750 мг в/в каждые 4 нед в течение 24 нед	Топические ГК	Снижение числа Эоз. до 30 в 1 мкл, на 25-й неделе – 50 в 1 мкл	7,4% 2/54 – кожные высыпания 2/54 – гематурия	Меполизумаб уменьшал необходимость в хирургическом лечении, уменьшал количество полипов
Straumann A. и соавт., 2010 [55]	Двойное слепое РПКИ	5 – ЭЭ (4 – ПЛ)	Тканевая эозинофилия в пищеводе >20 в поле зрения	750 мг в/в дважды через 2 нед, затем 1500 мг в/в дважды через 4 нед	н/д	Выраженное снижение числа Эоз. в пищеводе	н/д	Меполизумаб эффективно снижал число Эоз. в ткани пищевода. Наибольший эффект отмечен при высокой эозинофилии крови
Kang E.G. и соавт., 2019 [56]	Двойное слепое РПКИ	18 – atopический дерматит (16 – ПЛ)	634 кл/мкл	100 мг подкожно каждые 4 нед в течение 16 нед	Топические ГК	Снижение числа Эоз. на 4-й неделе на 86%	1/18 – импетиго	Меполизумаб снижал число Эоз. без существенного клинического улучшения

Примечание. ПРЕД – преднизолон; МТ – метотрексат; ММФ – микрофенолата мофетил, ЛЕФ – лефлуномид; ГХ – гидроксихлорохин; Эоз. – эозинофилы; BVAS – индекс активности (Birmingham Vasculitis Activity Score); ГГТ – глутамилтранспептидаза; н/д – нет данных.

улучшения, несмотря на выраженное снижение периферической эозинофилии [56].

Выявление при ЭГПА повышенного уровня ИЛ5 в сыворотке и органах респираторного тракта [23–25] и эффективность ингибирования ИЛ5 при благоприятном профиле безопасности у пациентов с тяжелой эозинофильной БА и другими заболеваниями с эозинофилией аргументировало проведение клинических исследований меполизумаба при ЭГПА. В настоящее время еще не завершены два рандомизированных исследования эффективности и безопасности реслизумаба и бенрализумаба у больных ЭГПА в сравнении со стандартной терапией: **RITE** (Reslizumab In the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis) и **BITE** (Benralizumab In the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis).

Меполизумаб (Нукала®) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело (IgG1,κ), на-

правленное против ИЛ5 человека с высоким сродством и специфичностью, которое продуцируется клетками яичника китайского хомячка с помощью технологии рекомбинации ДНК. Этот ГИБП блокирует связывание ИЛ5 с ИЛ5Rα на клеточной мембране эозинофилов, что подавляет передачу сигнала ИЛ5 с последующим уменьшением продукции и выживаемости эозинофилов, снижением их активации [25]. У здоровых добровольцев после однократного введения 250 мг меполизумаба в/в, п/к или внутримышечно были получены сопоставимые результаты по основным фармакокинетическим параметрам: AUC, C_{max} и периоду полувыведения [59]. На примере различных эозинофильных заболеваний (без аномалий слитного гена *FIP1L1-PDGFRα*) показано, что эффект меполизумаба может сохраняться в течение 3 мес после его последнего введения у 76% пациентов [25].

Первый случай успешного применения меполизумаба при ЭГПА рефрактерного и рецидивирующего течения был описан в 2010 г. J.-E. Kahn и соавт. [23]. Заболевание протекало с тяжелой БА, поражением легких, сердца, периферической нервной системы, высокой гиперэозинофилией и не контролировалось длительным лечением ГК, иммуносупрессантами (МТ, ЦФ, АЗА, этопозид), интерфероном α , в/в иммуноглобулином. Через 1 мес после назначения на фоне ГК меполизумаба в/в ежемесячно по 750 мг значительно уменьшились приступы БА и нормализовалось количество эозинофилов в периферической крови, регрессировало интерстициальное поражение легких, через 6 мес – достигнут контроль БА и прекращено ингаляционное лечение. Через 20 мес после попытки увеличить интервал между введениями меполизумаба развился рецидив с приступами БА, интерстициальными легочными инфильтратами, эозинофилией $2 \cdot 10^9/\text{л}$. Возобновление ежемесячного в/в введения меполизумаба на фоне низких доз ГК позволило в последующие 8 мес поддерживать ремиссию ЭГПА. За время наблюдения были отмечены острый бронхит (дважды) и один эпизод пневмонии, другие НР отсутствовали.

В опубликованном в 2010 г. небольшом открытом пилотном исследовании [60], включившем 7 больных ЭГПА, длительно получающих ГК, лечение меполизумабом в/в ежемесячно по 750 мг в течение 4 мес позволило снизить эозинофилию, уменьшить дозу ГК на 64% от исходной ($p=0,0001$), при этом НР отсутствовали.

В 2011 г. были представлены результаты еще одного небольшого одноцентрового открытого проспективного исследования меполизумаба при ЭГПА [61], в котором участвовали 10 пациентов с рецидивирующим (7/10) или рефрактерным (3/10) течением заболевания. Меполизумаб назначали в/в по 750 мг ежемесячно на протяжении 9 мес. В результате лечения у 80% пациентов была достигнута ремиссия с индексом активности BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score), равным нулю, снижение дозы ГК $\leq 7,5$ мг/сут. Вместе с тем после отмены меполизумаба и назначения поддерживающей терапии МТ у 70% больных развился рецидив ЭГПА. Наблюдавшиеся 4 серьезные НР, по мнению исследователей, не были связаны с применением меполизумаба.

В регистрационном двойном слепом РПКИ III фазы MIRRA [1], эффективность меполизумаба и ПЛ сравнивалась у 136 пациентов с рецидивирующим или рефрактерным течением ЭГПА (табл. 2). В него не включались больные с жизнеугрожающим поражением органов или дебютом заболевания. В основной и контрольной группах частота выявления АНЦА была низкой (19%). Доза ПРЕД варьировала, в среднем составляя 11–12 мг/сут, но не превыша-

ла 50 мг/сут. Дополнительно получали иммунодепрессанты (исключая ЦФ или ритуксимаб) 48 и 60% больных соответственно в группе ПЛ и меполизумаба.

В течение 52 нед 68 пациентов каждые 4 нед получали меполизумаб по 300 мг (в виде трех п/к инъекций по 100 мг в область бедер или живота с расстоянием между точками введения >5 см), 68 больных контрольной группы получали ПЛ. Через 1 мес после начала лечения при возможности начинали постепенно снижать дозу ГК. Ремиссия ЭГПА регистрировалась при BVAS=0 и дозе ПРЕД ≤ 4 мг/сут.

В ходе РПКИ MIRRA были достигнуты оба первичных комбинированных показателя эффективности (табл. 3): число недель ремиссии, накопленных за 52 нед наблюдения, и доля больных, у которых ремиссия была зарегистрирована как через 36, так и через 48 нед, в группе меполизумаба были статистически значимо больше по сравнению с группой ПЛ. Применение меполизумаба в сочетании с ГК способствовало снижению риска рецидива.

В результате лечения меполизумабом полная ремиссия ЭГПА была достигнута и поддерживалась в течение ≥ 24 нед у 28%, а в группе ПЛ – у 3% больных [отношение шансов (ОШ) 5,91; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,68–13,03; $p<0,001$], доля больных, у которых ремиссия была зафиксирована как через 36, так и через 48 нед, составила соответственно 32 и 3% (ОШ 16,74; 95% ДИ 3,61–77,56; $p<0,001$). Доля пациентов, достигших ремиссии в течение первых 24 нед и оставшихся в ремиссии до окончания исследования, в группе меполизумаба была больше по сравнению с ПЛ (соответст-

Таблица 2 Характеристика больных ЭГПА, включенных в РПКИ MIRRA [1]

Показатель	Группа ПЛ (n=68)	Группа меполизумаба (n=68)
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	48 $\pm$ 14	49 $\pm$ 12
Мужчины:женщины, n	30:38	26:42
АНЦА-позитивные, n (%)	6 (9)	7 (10)
Рецидивирующая форма, n (%)	49 (72)	51 (75)
Рефрактерная форма, n (%)	40 (59)	34 (50)
Время с момента установления диагноза ЭГПА, годы, $M \pm \sigma$	5,9 $\pm$ 4,9	5,2 $\pm$ 4,4
Доза преднизолона, мг/сут, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11 [7,5; 50]	12 [7,5; 40]
Лечение иммуносупрессантами, n (%)	49 (72)	56 (82)

Таблица 3 Оценка эффективности меполизумаба в РПКИ MIRRA [1], n (%)

Показатели	Меполизумаб (n=68)	ПЛ (n=68)	p
<i>Первичные показатели эффективности</i>			
Количество недель ремиссии, накопленных за 52 нед наблюдения:			<0,001
0	32 (47)	55 (81)	
от 0 до <12	8 (12)	8 (12)	
от 12 до <24	9 (13)	3 (4)	
от 24 до <36	10 (15)	0	
Ремиссия, зафиксированная как на 36-й, так и на 48-й неделе	22 (32)	2 (3)	<0,001
<i>Другие показатели эффективности</i>			
Ремиссия, достигнутая в течение первых 24 нед и продолжающаяся до 52-й недели	13 (19)	1 (1)	0,007
Первый рецидив ЭГПА	38 (56)	56 (82)	<0,001

венно 19 и 1%; ОШ 19,65; 95% ДИ 2,30–167,93; $p=0,007$). Наблюдалась прямая зависимость результата лечения от степени периферической эозинофилии. Так, частота устойчивой ремиссии у больных, получавших меполизумаб и ПЛ при количестве эозинофилов $<0,150 \cdot 10^9/\text{л}$ составляла соответственно 21 и 7% (ОШ 0,95; 95% ДИ 0,28–3,24), при эозинофилии $\geq 0,150 \cdot 10^9/\text{л}$ — соответственно 33 и 0% (ОШ 26,10; 95% ДИ 7,02–97,02). В общей сложности полная ремиссия ЭГПА не была достигнута в группе меполизумаба в 47% случаев, несмотря на продолжение приема иммунодепрессантов в 60%. Среди пациентов, получавших ПЛ, полная ремиссия отсутствовала в 81% случаев.

В группе меполизумаба средняя суточная доза ГК в период с 49-й по 52-ю неделю была статистически значимо ниже по сравнению с ПЛ (ОШ 0,20; 95% ДИ 0,09–0,41; $p<0,001$). В течение последних 4 нед исследования снижение дозы ГК ≤ 4 мг/сут стало возможно у 44% пациентов в группе меполизумаба и у 7% в группе ПЛ (ОШ 0,20; 95% ДИ 0,09–0,41; $p<0,001$), лечение ГК было отменено у 18 и 3% соответственно.

К окончанию исследования в группе меполизумаба были ниже по сравнению с ПЛ доля пациентов с рецидивом ЭГПА (56 и 82% соответственно; ОШ 0,32; 95% ДИ 0,21–0,50; $p<0,001$) и ежегодная частота рецидивов (1,14 и 2,27 соответственно, относительный риск 0,50; 95% ДИ 0,36–0,70; $p<0,001$), а время до развития первого рецидива ЭГПА — больше (относительное уменьшение риска разви-

тия рецидива — 68%, абсолютное уменьшение риска развития рецидива — 26%). Серьезные рецидивы развились у 22% пациентов из группы меполизумаба. В итоге положительный суммарный клинический эффект лечения наблюдался у 87% пациентов, получавших меполизумаб, и у 53% в группе ПЛ.

В основной группе ни у одного пациента не выявлены нейтрализующие антитела к меполизумабу. Как и другие исследования, РПКИ MIRRA продемонстрировало удовлетворительный профиль безопасности меполизумаба (табл. 4), частота серьезных НР была ниже, чем в группе ПЛ (18 и 26% соответственно), среди не-серьезных НР на фоне лечения меполизумабом чаще наблюдалась головная боль (32 и 18% соответственно). Удовлетворительная переносимость меполизумаба, в том числе в высокой дозе (750 мг в/в дважды с интервалом в 1 нед), отмечена и при других заболеваниях, сопровождающихся эозинофилией, включая ГЭС [51, 52], ЭЭ [55].

Важным результатом является то, что применение меполизумаба позволяет минимизировать поддерживающую дозу ГК. В недавнем представленном канадское ретроспективное исследование [12] вошли 24 пациента с ЭГПА рефрактерного или рецидивирующего течения, которые соответствовали критериям включения РПКИ MIRRA и получали стандартное лечение ГК и цитостатиками (15 — МТ, 8 — АЗА, 1 — ЛЕФ). Частоту достижения полной ремиссии (BVAS=0) в зависимости от дозы ГК через 24 и 52 нед сравнивали с данными, полученными в РПКИ MIRRA [1] (табл. 5). Лечение меполизумабом позволяло чаще добиваться ремиссии на фоне низких доз ПРЕД (≤ 4 мг/сут; через 24 и 52 нед — соответственно у 28 и 45%), чем при использовании стандартной терапии ГК и цитостатиками (через 24 и 52 нед соответственно — у 8,3 и 41%). Вместе с тем при повышении дозы преднизолона до 7,5 мг/сут преимущества терапии меполизумабом перед стандартной схемой нивелировались и частота полной ремиссии составляла через 24 нед 45 и 41,6%, через 52 нед — 24 и 33,3% соответственно. Несомненно, требуются дальнейшие исследования для уточнения места антагонистов ИЛ5 в лечении ЭГПА, в том числе у пациентов с отдельными клинико-иммунологическими вариантами и различными стадиями заболевания.

Таким образом, накопленные в настоящее время данные свидетельствуют, что антагонист ИЛ5 меполизумаб является перспективным ГИБП для терапии рефрактерного и рецидивирующего ЭГПА. Такое лечение позволяет контролировать как симптомы БА, так и проявления СВ, потенциально повышает вероятность достижения ремиссии ЭГПА, может способствовать снижению риска рецидива, позволяет минимизировать дозу ГК.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Таблица 4 Частота НР по данным РПКИ MIRRA [1], п (%)

НР	ПЛ (n=68)	Меполизумаб (n=68)
Любые НР во время лечения, п (%)	64 (94)	66 (97)
Головная боль, %	18	32
Инфекции верхних дыхательных путей, %	16	21
НР, признанные исследователем, связанными с проводимой терапией, п (%)	24 (35)	35 (51)
НР, которые привели к отмене исследуемого препарата или досрочному исключению из исследования, п (%)	1 (1)	2 (3)
Смерть, п (%)	0	1 (1)
Любая серьезная НР, п (%)	18 (26)	12 (18)
Серьезные НР, признанные исследователем связанными с проводимой терапией, п (%)	3 (4)	3 (4)

Таблица 5 Частота достижения ремиссии у пациентов с ЭГПА рефрактерного или рецидивирующего течения в зависимости от дозы ГК в результате стандартной терапии по данным ретроспективного анализа [5] и лечения меполизумабом в РПКИ MIRRA [1], %

Доза ПРЕД, мг/сут	Стандартное лечение цитостатиками и ГК [5] (n=24)	Меполизумаб и ГК (РПКИ MIRRA [1]) (n=68)
Частота ремиссии через 24 нед (BVAS=0)		
≤ 4	8,3	28
$\leq 7,5$	41,6	45
Частота ремиссии через 52 нед (BVAS=0)		
≤ 4	4,2	19
$\leq 7,5$	33,3	24

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or Placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med*. 2017 May 18;376(20):1921-32. doi: 10.1056/NEJMoa1702079
- Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al; French Vasculitis Study Group. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan;65(1):270-81. doi: 10.1002/art.37721
- Vaglio A, Buzio C, Zwerina J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): state of the art. *Allergy*. 2013 Mar;68(3):261-73. doi: 10.1111/all.12088
- Robson J, Doll H, Suppiah R, et al. Glucocorticoid treatment and damage in the anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides: long-term data from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Mar;54(3):471-81. doi: 10.1093/rheumatology/keu366
- Doubelt I, Pulenzas N, Carette S, Pagnoux C; Canadian Vasculitis Network (CanVasc). Efficacy of conventional immunosuppressants in relapsing or refractory eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: evidence from a Canadian single-centre cohort. *Clin Exp Rheumatol*. 2020 Mar 11 [Epub ahead of print]. PubMed PMID: 32167871.
- McGregor JG, Hogan SL, Hu Y, et al. Glucocorticoids and relapse and infection rates in anti-neutrophil cytoplasmic antibody disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Feb;7(2):240-7. doi: 10.2215/CJN.05610611
- Pagnoux C, Quemener T, Ninet J, et al. Treatment of systemic necrotizing vasculitides in patients aged sixty-five years or older: results of a multicenter, openlabel, randomized controlled trial of corticosteroid and cyclophosphamide-based induction therapy. *Arthritis Rheum*. 2015;67(4):1117-27. doi: 10.1002/art.39011
- Jakiela B, Szczeklik W, Plutecka H, et al. Increased production of IL-5 and dominant Th2-type response in airways of Churg-Strauss syndrome patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Oct;51(10):1887-93. doi: 10.1093/rheumatology/kes171
- Free ME, Bunch DO, McGregor JA, et al. Patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis have defective Treg cell function exacerbated by the presence of a suppression-resistant effector cell population. *Arthritis Rheum*. 2013 Jul;65(7):1922-33. doi: 10.1002/art.37959
- Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum*. 2005 Sep;52(9):2926-35. doi: 10.1002/art.21250
- Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al; French Vasculitis Study Group. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med*. 2005 Nov 1;143(9):632-8. doi: 10.7326/0003-4819-143-9-200511010-00006
- Vaglio A, Strehl JD, Manger B, et al. IgG4 immune response in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2012 Mar;71(3):390-3. doi: 10.1136/ard.2011.155382
- Paul CC, Keller JR, Armpriester JM, Baumann MA. Epstein-Barr virus transformed B lymphocytes produce interleukin-5. *Blood*. 1990;75:1400-3. doi: 10.1182/blood.V75.7.1400.1400
- Takatsu K. Interleukin-5 and IL-5 receptor in health and diseases. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2011;87(8):463-85. doi: 10.2183/pjab.87.463
- Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Ананьева ЛП и др. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(Прил. 1):3-40. doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40 [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, et al. Prospects for anti-B-cell therapy in immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(Suppl 1):3-40. doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40 (In Russ.)].
- Khoury P, Grayson PC, Klion AD. Eosinophils in vasculitis: characteristics and roles in pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Aug;10(8):474-83. doi: 10.1038/nrrheum.2014.98
- Varricchi G, Bagnasco D, Borriello F, et al. Interleukin-5 pathway inhibition in the treatment of eosinophilic respiratory disorders: evidence and unmet needs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016 Apr;16(2):186-200. doi: 10.1097/ACI.0000000000000251
- Müschlen M, Warskulat U, Perniok A, et al. Involvement of soluble CD95 in Churg-Strauss syndrome. *Am J Pathol*. 1999 Sep;155(3):915-25. doi: 10.1016/S0002-9440(10)65191-7
- Sano K, Kobayashi M, Sakaguchi N, et al. A rat model of hypereosinophilic syndrome. *Pathol Int*. 2001;51:82-8. doi: 10.1046/j.1440-1827.2001.01175.x
- Patella V, de Crescenzo G, Marino I, et al. Eosinophil granule proteins are selective activators of human heart mast cells. *Int Arch Allergy Immunol*. 1997;113:200-2. doi: 10.1159/000237546
- Lampinen M, Carlson M, Hakansson LD, Venge P. Cytokine-regulated accumulation of eosinophils in inflammatory disease. *Allergy*. 2004 Aug;59(8):793-805. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00469.x
- Zhu J, Yamane H, Cote-Sierra J, et al. GATA-3 promotes Th2 responses through three different mechanisms: induction of Th2 cytokine production, selective growth of Th2 cells and inhibition of Th1 cell-specific factors. *Cell Res*. 2006 Jan;16(1):3-10. doi: 10.1038/sj.cr.7310002
- Kahn J-E, Grandpeix-Guyodo C, Marroun I, et al. Sustained response to mepolizumab in refractory Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jan;125(1):267-70. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.014
- Shiota Y, Matsumoto H, Kanehisa Y, et al. Serum interleukin-5 levels in a case with allergic granulomatous angiitis. *Intern Med*. 1997;36:709-11. doi: 10.2169/internalmedicine.36.709
- Stein ML, Villanueva JM, Buckmeier BK, et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy reduces eosinophil activation *ex vivo* and increases IL-5 and IL-5 receptor levels. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Jun;121(6):1473-83. doi: 10.1016/j.jaci.2008.02.033
- Owen WF, Rothenberg ME, Petersen J, et al. Interleukin 5 and phenotypically altered eosinophils in the blood of patients with the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *J Exp Med*. 1989;170:343-8. doi: 10.1084/jem.170.1.343
- Roufosse F, Schandene L, Sibille C, et al. Clonal Th2 lymphocytes in patients with the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol*. 2000;109:540-8. doi: 10.1046/j.1365-2141.2000.02097.x
- Humbert M, Corrigan CJ, Kimmitt P, et al. Relationship between IL-4 and IL-5 mRNA expression and disease severity in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:704-8. doi: 10.1164/ajrccm.156.3.9610033
- Mortuaire G, Gengler I, Vandenhende-Szymanski C, et al. Immune profile modulation of blood and mucosal eosinophils in nasal polyposis with concomitant asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015 Apr;114(4):299-307.e2. doi: 10.1016/j.anai.2015.01.012
- Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:11-28. doi: 10.1016/j.jaci.2003.10.047
- Straumann A, Bauer M, Fischer B, et al. Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a T(H)2-type allergic inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:954-61. doi: 10.1067/mai.2001.119917
- Buckingham JC. Glucocorticoids: examples of multi-tasking. *Br J Pharmacol*. 2006 Jan;147 Suppl 1:S258-68. doi: 10.1038/sj.bjp.0706456
- Giembycz MA, Lindsay MA. Pharmacology of the eosinophil. *Pharmacol Rev*. 1999;51:213-340.
- Bao S, McClure SJ, Emery DL, Husband AJ. Interleukin-5 mRNA expressed by eosinophils and gamma/delta T cells in parasite-immune sheep. *Eur J Immunol*. 1996;26:552-6. doi: 10.1002/eji.1830260308

35. Yoshimura-Uchiyama C, Yamaguchi M, Nagase H, et al. Changing expression of IL-3 and IL-5 receptors in cultured human eosinophils. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 Sep 12;309(1):26-31. doi: 10.1016/S0006-291X(03)01526-2
36. Molino NA, Gossage D, Kolbeck R, et al. Molecular and clinical rationale for therapeutic targeting of interleukin-5 and its receptor. *Clin Exp Allergy*. 2012 May;42(5):712-37. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03854.x
37. King B, Lee AI, Choi J. Treatment of hypereosinophilic syndrome with cutaneous involvement with the JAK inhibitors Tofacitinib and Ruxolitinib. *J Invest Dermatol*. 2017;137(4):951-4. doi: 10.1016/j.jid.2016.10.044
38. Finkelman FD, Madden KB, Morris SC, et al. Anti-cytokine antibodies as carrier proteins. Prolongation of in vivo effects of exogenous cytokines by injection of cytokine-anti-cytokine antibody complexes. *J Immunol*. 1993;151:1235-44.
39. Tavernier J, Tuypens T, Plaetinck G, et al. Molecular basis of the membrane-anchored and two soluble isoforms of the human interleukin 5 receptor alpha subunit. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(15):7041-5. doi: 10.1073/pnas.89.15.7041
40. Gevaert P, Hellman C, Lundblad L, et al. Differential expression of the interleukin 5 receptor alpha isoforms in blood and tissue eosinophils of nasal polyp patients. *Allergy*. 2009 May;64(5):725-32. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01885.x
41. Gregory B, Kirchem A, Phipps S, et al. Differential regulation of human eosinophil IL-3, IL-5, and GM-CSF receptor alpha-chain expression by cytokines: IL-3, IL-5, and GM-CSF down-regulate IL-5 receptor alpha expression with loss of IL-5 responsiveness, but up-regulate IL-3 receptor alpha expression. *J Immunol*. 2003 Jun 1;170(11):5359-66. doi: 10.4049/jimmunol.170.11.5359
42. Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, et al. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jan 15;167(2):199-204. doi: 10.1164/rccm.200208-789OC
43. Nair P, Pizzichini MMM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med*. 2009 Mar 5;360(10):985-93. doi: 10.1056/NEJMoa0805435
44. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2009;360:973-84.
45. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012 Aug 18;380(9842):651-9. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X
46. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al; SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 25;371(13):1189-97. doi: 10.1056/NEJMoa1403291
47. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al; MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 25;371(13):1198-207. doi: 10.1056/NEJMoa1403290
48. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, et al. Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multi-center, open-label, phase IIIb study. *Clin Ther*. 2016 Sep;38(9):2058-70.e1. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.07.010
49. Hillas G, Fouka E, Papaioannou AI. Antibodies targeting the interleukin-5 signaling pathway used as add-on therapy for patients with severe eosinophilic asthma: a review of the mechanism of action, efficacy, and safety of the subcutaneously administered agents, mepolizumab and benralizumab. *Expert Rev Respir Med*. 2020 Apr;14(4):353-65. doi: 10.1080/17476348.2020.1718495
50. Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, et al; Mepolizumab HES Study Group. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med*. 2008 Mar 20;358(12):1215-28. doi: 10.1056/NEJMoa070812
51. Kuang FL, Fay MP, Ware J, et al. Long-term clinical outcomes of high-dose mepolizumab treatment for hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Sep-Oct;6(5):1518-27.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2018.04.033
52. Roufosse FE, Kahn JE, Gleich GJ, et al. Long-term safety of mepolizumab for the treatment of hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Feb;131(2):461-7.e1-5. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.055
53. Gevaert P, van Bruaene N, Cattaert T, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Nov;128(5):989-95.e1-8. doi: 10.1016/j.jaci.2011.07.056
54. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Oct;140(4):1024-31.e14. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.044
55. Straumann A, Conus S, Grzonka P, et al. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Gut*. 2010;59(1):21-30. doi: 10.1136/gut.2009.178558
56. Kang EG, Narayana PK, Pouliquen IJ, et al. Efficacy and safety of mepolizumab administered subcutaneously for moderate to severe atopic dermatitis. *Allergy*. 2019 Sep 13. doi: 10.1111/all.14050
57. Busse W, Chupp G, Nagase H, et al. Anti-IL-5 treatments in patients with severe asthma by blood eosinophil thresholds: Indirect treatment comparison. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Jan;143(1):190-200.e20. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.031
58. Mukherjee M, Aleman Paramo F, Kjarsgaard M, et al. Weight-adjusted intravenous reslizumab in severe asthma with inadequate response to fixed-dose subcutaneous mepolizumab. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Jan 1;197(1):38-46. doi: 10.1164/rccm.201707-1323OC
59. Ortega H, Yancey S, Cozens S. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of mepolizumab following administration at subcutaneous and intramuscular sites. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2014 Jan;3(1):57-62. doi: 10.1002/cpdd.60
60. Kim S, Marigowda G, Oren E, et al. Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:1336-43. doi: 10.1016/j.jaci.2010.03.028
61. Moosig F, Gross WL, Herrmann K, et al. Targeting interleukin-5 in refractory and relapsing Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med*. 2011;155(5):341-3. doi: 10.7326/0003-4819-155-5-201109060-00026

Бекетова Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-2641-9785>

Арсеньев Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-0710-7551>

Синдром ограниченной подвижности суставов при сахарном диабете

Паневин Т.С.^{1,2,3}, Алексеева Л.И.¹, Мельниченко Г.А.²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва, Россия; ³ФГКУ «Консультативно-диагностический центр Генерального штаба Вооруженных сил Российской Федерации», Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
²117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11; ³119019, Москва, Колымажный пер., 7, стр. 4

¹V.A. Nasonova
 Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²National Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia; ³Consulting and Diagnostic Center, General Staff of the Armed Forces of the Russian Federation, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²11, Dmitry Ulyanov St., Moscow 117036; ³7, Kolymazhnyi Lane, Build. 4, Moscow 119019

Контакты:
 Тарас Сергеевич
 Паневин;
 tarasel@list.ru

Contact:
 Taras Panevin;
 tarasel@list.ru

Поступила 19.11.2019

У больных сахарным диабетом (СД) часто встречаются изменения опорно-двигательного аппарата (ОДА), в частности хайроартропатия — специфическое поражение соединительнотканых структур кисти в условиях персистирующей гипергликемии, приводящее к ограничению подвижности суставов, как правило, в отсутствие болевого синдрома. Некоторые авторы для описания поражения ОДА при СД используют термин «синдром ограниченной подвижности суставов» (ОПС), поскольку при длительном течении в патологический процесс вовлекаются мелкие и крупные суставы не только верхней, но и нижней конечности. ОПС является одним из малоизученных и плохо диагностируемых состояний в сравнении с традиционными микро- и макрососудистыми осложнениями СД, которым, ввиду прямой корреляции с продолжительностью жизни, уделяется большее внимание. Синдром ОПС ассоциирован с другими поздними осложнениями СД и может значимо нарушать функциональную активность, самообслуживание и ухудшать качество жизни. Считается, что повреждения околосуставных тканей и суставов при СД вызваны накоплением конечных продуктов гликирования. Решающую роль в диагностике хайроартропатии играет клинический осмотр.

Ключевые слова: сахарный диабет; хайроартропатия; конечные продукты гликирования; синдром ограниченной подвижности суставов; диабетическая стопа; полинейропатия; осложнения сахарного диабета.

Для ссылки: Паневин Т.С., Алексеева Л.И., Мельниченко Г.А. Синдром ограниченной подвижности суставов при сахарном диабете. Научно-практическая ревматология. 2020;58(3):330–335.

LIMITED JOINT MOBILITY SYNDROME IN DIABETES MELLITUS

Panevin T.S.^{1,2,3}, Alekseeva L.I.¹, Melnichenko G.A.²

Patients with diabetes mellitus (DM) often show changes in the locomotor apparatus (LMA), in particular cheiroarthropathy, a specific lesion of the connective tissue structures of the hand in the presence of persistent hyperglycemia, which leads to limited joint mobility (LJM) generally in the absence of pain syndrome. Some authors use the term «LJM syndrome» to describe LMA lesion in DM, since in the long course of the disease, the small and large joints of not only the upper, but also the lower limbs are involved in the pathological process. LJM is one of the little studied and poorly diagnosed conditions in comparison with traditional micro- and macro-vascular complications of DM, which, due to their direct correlation with life expectancy, receive more attention. The LJM syndrome is associated with other late complications of DM and can significantly impair functional activity, self-care, and quality of life. Damages to periarticular tissue and joints in DM are believed to be caused by the accumulation of glycation end products. A clinical examination plays a key role in the diagnosis of cheiroarthropathy.

Keywords diabetes mellitus; cheiroarthropathy; glycation end products; limited joint mobility syndrome; diabetic foot; polyneuropathy; complications of diabetes mellitus.

For reference: Panevin TS, Alekseeva LI, Melnichenko GA. Limited joint mobility syndrome in diabetes mellitus.

Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(3):330–335 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-330-335

Сахарный диабет (СД) представляет глобальную медико-социальную угрозу здоровью человека и общества, темпы роста распространенности которой приобрели масштаб мировой эпидемии. Медицинские, социальные и экономические проблемы, обусловленные СД и его осложнениями, диктуют необходимость поиска активных мер, направленных на снижение ущерба от данной патологии. Общая численность пациентов с СД к началу 2018 г. составила 4 498 955 (3,06% населения Российской Федерации), из них СД 1-го типа — 5,7%, СД 2-го типа — 92,1%, другие типы СД — 1,9% [1].

Отмечена высокая распространенность поражения опорно-двигательного аппарата (ОДА) при СД [2], в частности специфического позднего осложнения — хайроартропатии. Она представляет собой поражение соединительнотканых структур кисти в условиях персистирующей гипергликемии, приводящее к ограничению подвижности суставов, как правило, в отсутствие болевого син-

дрома. Некоторые авторы для описания поражения ОДА и при СД используют термин «синдром ограниченной подвижности суставов» (ОПС), поскольку при длительном течении в патологический процесс вовлекаются мелкие и крупные суставы не только верхней, но и нижней конечности. Ряд авторов в своих исследованиях используют термин «хайроартропатия» для описания всех диабет-ассоциированных поражений верхней конечности: при СД часто встречаются синдром «замороженного» плеча, разрыв вращательной манжеты плечевого сустава, контрактура Дюпюитрена, синдром «щелкающего пальца», а также синдром карпального канала [3, 4]. Кроме того, наблюдаются поражения нижней конечности, а именно: тендинопатия ахиллова сухожилия, подошвенный фасциит, ограничение подвижности в голеностопном и подтаранном суставах, что в совокупности с полинейропатией может приводить к появлению раневых дефектов стоп [5, 6].

Синдром ОПС был впервые описан K. Lundbaek в 1957 г. [7]. В 1974 г. A. Rosenbloom и J. Frias [8] отметили прямую связь между наличием тугоподвижности суставов и длительностью течения СД 1-го типа у детей. Распространенность ОПС варьирует от 8 до 58% в зависимости от исследуемых групп пациентов с СД и спектра скелетно-мышечных нарушений, включаемых в понятие ОПС [9–13]; в здоровой популяции отдельные проявления ОПС встречаются в 4–26% случаев [14, 15].

ОПС является одним из малоизученных и плохо диагностируемых состояний в сравнении с традиционными микро- и макрососудистыми осложнениями СД, которым ввиду их прямой корреляции с продолжительностью жизни уделяется большее внимание, несмотря на то что ОПС ассоциировано с другими поздними осложнениями СД, может значительно нарушать функциональную активность, самообслуживание и ухудшать качество жизни [9, 16].

Наиболее крупная работа, оценивающая вовлечение ОДА у пациентов с СД, выполнена M. Larkin и соавт. [17] на основании исследований DCCT и EDIC [18, 19]. В ней хайроартропатия была классифицирована как любое из вышеперечисленных поражений ОДА верхней конечности, включая положительный тест молящегося (см. далее). В исследовании DCCT и EDIC было включено 1217 больных СД 1-го типа со средней длительностью наблюдения 24 года. Для определения степени гликирования коллагена исследовалась аутофлюоресценция кожи сгибательной поверхности проксимальной трети предплечья. Хайроартропатия присутствовала у 807 (66%) обследованных. Наиболее частыми проявлениями были адгезивный капсулит, обнаруженный у 372 (31%) пациентов, синдром карпального канала — 362 (30%), теносиновит сгибателей (синдром щелкающего пальца) — 340 (28%), положительный тест молящегося — 251 (22%) и контрактура Дюпюитрена — 105 (9%). Четыреста больных (33%) имели одно проявление хайроартропатии или положительный тест молящегося; 241 (20%) — два проявления, 124 (10%) — три и 42 (3%) — четыре или пять проявлений. Среди пациентов с двумя видами поражений наиболее распространенным было сочетание синдрома карпального канала и сгибательного теносиновита (31%), вторым по частоте — синдрома запястного канала и адгезивного капсулита (17%). Вероятность возникновения хайроартропатии была выше в 1,6 раза [95% доверительный интервал (ДИ) 1,14–2,24] при наличии полинейропатии и в 1,45 раза выше (95% ДИ 0,99–2,11) при наличии ретинопатии. Хайроартропатия и более высокий уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) были связаны с более высокими показателями опросника DASH (Disability of the Arm, Shoulder and Hand), который отражает функциональную недостаточность верхней конечности. Выраженность функциональных ограничений коррелировала с количеством компонентов хайроартропатии.

N. Gocken и соавт. [20], исследовав 239 больных с различными нарушениями углеводного обмена в течение 14 мес, обнаружили синдром ОПС в 35,1% случаев, встречаемость ОПС была схожей у мужчин и женщин. Примечательно, что частота ОПС у пациентов с предиабетом была выше, чем при СД. Не отмечено корреляции с диабетической нефропатией и ретинопатией, однако у пациентов с ОПС более часто встречалась полинейропатия. В другом исследовании скелетно-мышечные проявления у пациентов с предиабетом встречались так же часто, как и у больных СД. Наиболее часто выявлялись остеоартрит коленно-

го сустава, синдром карпального канала, повреждения вращательной манжеты плеча [21].

Патогенез

Развитие синдрома ОПС у пациентов с СД обусловлено несколькими причинами: механической перегрузкой, воспалением, регулярной микротравматизацией, генетической предрасположенностью, а также иммунологическими, биохимическими и эндокринными изменениями. Их вклад варьирует, как и клинические проявления ОПС у разных пациентов. Макрососудистые поражения нервной системы, сенсорная полинейропатия, миопатия, почечная недостаточность, ассоциированные с СД, также могут влиять на мышечную силу и функцию суставов, ограничивая диапазон движений.

Считается, что повреждения околосуставных тканей и суставов при СД вызваны накоплением конечных продуктов гликирования (КПГ) [6], которые образуются медленно, но непрерывно даже в здоровом организме. При СД, на фоне персистирующей гипергликемии, их образование значительно ускоряется. Ключевым свойством КПГ является способность образовывать ковалентные поперечные связи внутри коллагена, изменяя таким образом его структуру и функциональные свойства. Поперечные сшивки коллагена могут образовываться двумя различными путями: ферментативным (управляемым, альдегидным) и неферментативным, или индуцированным КПГ [22]. Считается, что поперечное сшивание КПГ вызывает ухудшение биологической и механической функций сухожилий и связок [23]. Фактически, после образования КПГ продолжительность их жизни равна длительности существования белка, связанного ими. Следовательно, наибольшее накопление КПГ происходит в тканях с медленным обновлением, таких как хрящевая, костная, и в ткани сухожилий.

Другая особенность КПГ связана с их взаимодействием с различными КПГ-связывающими рецепторами на поверхности клеток [24], что приводит к увеличению провоспалительной активности через сигнальный путь ядерного фактора (nuclear factor) κ B (NF- κ B), а также увеличивает внутриклеточное перекисное окисление липидов посредством генерации активных форм кислорода. Указанные нарушения приводят к ускорению перекрестного сшивания в коллагеновых волокнах. Другие негативные эффекты КПГ включают модификацию короткоживущих белков, таких как фактор роста фибробластов, с последующим резким снижением митогенной активности; внутриклеточное образование КПГ, приводящее к разрушению оксида азота и нарушению передачи сигналов фактора роста; усиленный апоптоз через окислительный стресс, повышенную активность каспаз и внешнюю передачу сигналов через проапоптотические цитокины [25]. В дополнение к КПГ-опосредованному патогенетическому механизму гипергликемия сама по себе может привести к изменениям окислительно-восстановительного потенциала, особенно через полиольный путь, что приводит к внутриклеточному отеку.

Как и прочие поздние осложнения СД, ОПС может иметь место уже на момент установления диагноза СД 2-го типа [26], поскольку клиническая картина СД 1-го типа имеет ярко выраженные проявления в дебюте заболевания и, соответственно, сахароснижающая терапия чаще назначается раньше, чем при СД 2-го типа. Микроангиопатии при СД также могут способствовать повреждению сухожи-

лий, что приводит к гипоксии тканей, избытку свободных радикалов кислорода и повышает склонность к апоптозу [27]. Отмечается снижение неоваскуляризации в дегенеративно измененных сухожилиях по данным ультразвуковой доплерографии, а также снижение содержания фактора роста эндотелия сосудов и уменьшение ангиогенеза [28]. Кроме того, избыток КПП приводит к снижению уровня γ -рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR- γ), что может ограничивать нейрогенез и ангиогенез, уменьшая созревание нейрональных клеток-предшественников, разрастание аксонов, выживание нейронов и пролиферацию шванновских клеток [29]. Это приводит к нарушению восприятия болевого импульса и чрезмерному повреждению соединительнотканых структур.

Сообщается о более частой кальцификации сухожилий (в частности, ахиллова сухожилия) у пациентов с СД. К отложению кальция предрасполагают некроз сухожилия, вторичный по отношению к локальной ишемии, разрыв коллагеновых волокон и гиалиновая дегенерация [30]. Многие морфогенетические белки (остеопонтин, декорин, агрекан, бигликан и фибромодулин) могут быть вовлечены в эктопический хондрогенез и последующее окостенение [31]. Кроме того, кальцификация сухожилий может быть обусловлена вторичным гиперпаратиреозом в рамках диабетической нефропатии [32].

СД 2-го типа часто связан с избыточной массой тела, висцеральным ожирением и другими метаболическими нарушениями, которые также могут быть факторами поражения суставов. Повреждение сухожилий при ожирении связано с двумя механизмами: повышенной нагрузкой и биохимическими изменениями дисметаболического характера, поскольку жировая ткань в настоящее время признана основным эндокринным органом, продуцирующим адипокины [33], которые способны модулировать цитокины и простаноиды, а также повышать выработку матриксных металлопротеиназ, простагландина E_2 , фактора некроза опухоли α и лейкотриена B_4 , поддерживая таким образом системное воспаление и нарушая гомеостаз тканей сухожилий [34].

Некоторые металлопротеиназы и их ингибиторы являются известными биомаркерами микроангиопатии при СД. Согласно последним данным литературы [35], они могут участвовать в процессах фиброза кожи пациентов с СД 1-го типа. У пациентов с СД обнаружены значительно более высокие концентрации металлопротеиназ и их ингибиторов, чем у здоровых людей [36], а высокие концентрации этих факторов коррелировали с наличием сосудистых осложнений [37]. Считается, что одним из основных параметров, влияющих на уровень металлопротеиназ у больных СД, является метаболический фактор — хроническая гипергликемия. Повышенные концентрации металлопротеиназ и их ингибиторов, включая матриксную металлопротеиназу 2 и 9, тканевый ингибитор металлопро-

теиназ 2 и 9, были обнаружены у лиц с более низким уровнем контроля диабета и с более длительным течением СД [38].

Интересно также сообщение о двух пациентах с СД 1-го типа, у которых после проведения трансплантации почки и поджелудочной железы на фоне терапии алемтузумабом развилась диабетическая хайроартропатия, несмотря на целевые показатели гликемии [39].

Клиническая картина

Хайроартропатия характеризуется такими клиническими симптомами, как безболезненная ригидность суставов кистей, фиксированные сгибательные контрактуры, нарушение мелкой моторики рук и силы захвата, в пожилом возрасте возможны умеренная боль и парестезии, характерна «восковидная кожа». В случае наличия последнего симптома может потребоваться дифференциальная диагностика с системной склеродермией. Решающую роль для диагностики в данном случае играют результаты капилляроскопии ногтевого ложа и иммунологического анализа (антинуклеарный фактор, склеродермические антитела) [40]. Классическими подтверждающими клиническими методами диагностики хайроартропатии являются тест молящегося (Prayer sign) и тест опоры на столешницу (Table top sign), однако их можно использовать только при отсутствии перенесенных выраженных травматических повреждений и оперативных вмешательств, которые могли повлиять на возможность полного разгибания исследуемой кисти [41]. В нормальных условиях прижатые друг к другу ладонные поверхности кистей плотно контактируют между собой (рис. 1). При наличии сгибательных контрактур суставов кистей полное соприкосновение отсутствует и тест молящегося считается положительным. Тест опоры на столешницу (рис. 2) считается положительным



Рис. 1. Тест молящегося в норме (а) и у пациента с длительным стажем СД 1-го типа (б)

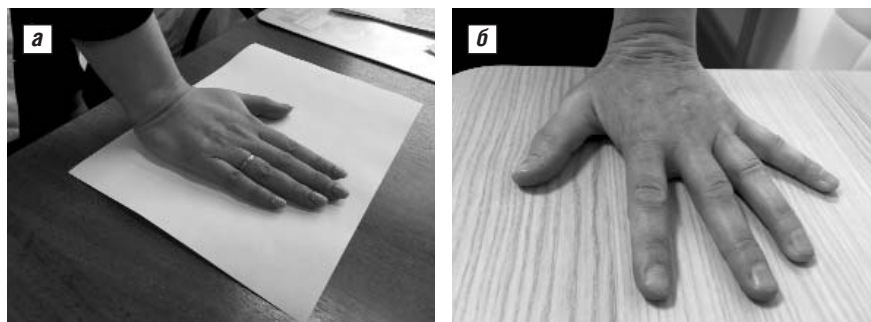


Рис. 2. Тест опоры на столешницу в норме (а) и у пациента с длительным стажем СД 1-го типа (б)

при наличии зазора между ладонной поверхностью кисти и столом, на который данная кисть опирается при разгибании до 90° в лучезапястном суставе.

ОПС также может возникать в мелких суставах стоп и при длительной гипергликемии способен привести к нарушению функции крупных суставов конечностей, а также позвоночника. В долгосрочной перспективе это может способствовать увеличению риска падения [42]. Ладонный и подошвенный апоневроз являются гомологичными тканями и имеют анатомическое сходство, в связи с чем ожидаемы сходные структурные изменения ОДА нижней конечности у пациентов с СД. Считается, что неферментативное гликирование приводит к утолщению подошвенного апоневроза и формированию деформации стопы с подошвенным сгибанием плюснефаланговых суставов [43]. Кроме того, утолщение апоневроза может приводить к вертикализации пяточной кости, уменьшая объем движений в подтаранном суставе, что обуславливает повышение плантарного давления во время ходьбы, нарушая амортизацию [44]. Неравномерное подошвенное давление в совокупности с наличием дистальной сенсорной полинейропатии может приводить к развитию язвенных дефектов стоп [45].

Иногда симптоматику ОПС трудно отличить от суставных жалоб иного характера у пациентов с СД. Некоторые заболевания ОДА, такие как контрактура Дюпюитрена, тендовагиниты, ладонный или подошвенный фасциит, у пациентов с СД встречаются чаще, чем в общей популяции. Комплексный регионарный болевой синдром, который проявляется выраженной хронической болью в конечности в сочетании с локальными вегетативными расстройствами и трофическими нарушениями, возникающий, как правило, после травматического воздействия, также следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики ОПС [46].

При использовании инструментальных методов, включая ультразвуковое исследование и магнитно-резонансную томографию, выявляется утолщение и уплотнение оболочки сухожилий сгибателей пальцев кистей и окружающих мягких тканей. По данным капилляроскопии ногтевого ложа могут отмечаться редукция капилляров и появление бессосудистых полей, что наряду с утолщением кожи может напоминать системную склеродермию. Дифференциальная диагностика проводится на основании совокупности данных анамнеза, клинического и иммунологического обследования [47]. Следует помнить о возможности сочетания СД 1-го типа и ревматических заболе-

ваний, в том числе в рамках аутоиммунного полигландулярного синдрома (рис. 3) [48].

Высокоспецифичные лабораторные и инструментальные признаки, позволяющие подтвердить наличие синдрома ОПС, пока не выявлены, поэтому диагноз устанавливается преимущественно на основании клинической картины. Учитывая высокую распространенность (до 50%) синдрома ОПС, частое сочетание с микрососудистыми осложнениями, которые могут повышать риск ампутации нижних конечностей, скрининг ОПС у пациентов с СД должен быть частью ежегодного или, при необходимости, более частого обследования.

Лечение

Адекватный самоконтроль гликемии на всем протяжении с момента установки диагноза СД, вероятно, является лучшим способом профилактики развития и прогрессирования ОПС [49].

Специфические методы лечения с полноценной доказательной базой на сегодняшний день отсутствуют. Используется симптоматическая терапия: анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты или локальные инъекции глюкокортикоидов при наличии теносиновита или контрактуры сухожилий сгибателей, а также стенозирующего лигаментита. Оперативное лечение показано в случае выраженных функциональных ограничений. Лечебная физкультура, направленная на увеличение подвижности суставов кистей и стоп, также может предотвратить или задержать развитие прогрессирующей ригидности [50]. При ОПС суставов нижних конечностей, в сочетании с нейропатией или без нее, необходимы профессиональный уход за стопами, удобная и индивидуальная ортопедическая обувь для предотвращения развития трофических раневых дефектов стоп [51].

В нескольких исследованиях изучались эффективность и безопасность препаратов, ингибирующих образование КППГ. Так, алагебрий (ALT-711) в экспериментальных условиях показал положительный эффект, но существует проблема безопасности его применения у людей [52]. Аминогуанидин оказывает профилактическое влияние на формирование и накопление КППГ в экспериментальных исследованиях, но отсутствует убедительная доказательная база его эффективности у человека. Антиоксидантные агенты, ингибирующие КППГ (например, пиридоксамин, бенфотиамин), продемонстрировали благоприятные результаты на животных, но эффективность их применения у человека еще не доказана [53].

Недавние исследования подчеркивают актуальность изоформ растворимого рецептора для КППГ (РКППГ) при некоторых заболеваниях. Обнаружены циркулирующие в плазме и ткани эндогенные растворимые изоформы РКППГ. Их уровни ниже при сосудистых заболеваниях и СД, характеризующихся повышенной активностью лиганда РКППГ, что указывает на значительную обратную корреляцию с повреждением сосудов [54]. Положительные результаты [55], полученные при использовании рекомбинантных растворимых РКППГ на животных моделях, позволяют



Рис. 3. Комбинированное поражение верхних конечностей у пациентки с аутоиммунным полигландулярным синдромом 3d типа на фоне синдрома Рейно (СД 1-го типа, первичный гипотиреоз, лимитированная форма системной склеродермии, витилиго)

предположить, что они, связывая лиганд, могут предотвращать опосредованное им повреждение, препятствуя развитию диабетических осложнений и поражения ОДА.

Заключение

ОПС является, вероятно, одним из наиболее недооцененных поздних осложнений СД. Синдром ОПС ассоциирован с нефропатией, ретинопатией и нейропатией. Он также может быть ранним предиктором развития других микрососудистых осложнений. В ряде случаев ОПС может быть первым поздним осложнением СД. Учитывая отсутствие высокоэффективных методов лечения синдрома ОПС, а также простоту и доступность осмотра кистей и стоп, его целесообразно проводить при каждом визите

пациента к эндокринологу, поскольку раннее выявление ОПС позволяет сдерживать развитие функциональной недостаточности.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):144-59. doi: 10.14341/DM9686 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of hypoglycaemic therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Sakharnyi Diabet = Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):144-59. doi: 10.14341/DM9686 (In Russ.)].
- Rosenbloom AL, Silverstein JH. Connective tissue and joint disease in diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996;25:473-83. doi: 10.1016/S0889-8529(05)70335-2
- Smith LL, Burnet SP, McNeil JD. Musculoskeletal manifestations of diabetes mellitus. *Br J Sports Med*. 2003;37:30-5. doi: 10.1136/bjbm.37.1.30
- Pandey A, Usman K, Reddy H, et al. Prevalence of hand disorders in type 2 diabetes mellitus and its correlation with microvascular complications. *Ann Med Health Sci Res*. 2013;3:349-54. doi: 10.4103/2141-9248
- Shinabarger NI. Limited joint mobility in adults with diabetes mellitus. *Phys Ther*. 1987;67:215-8. doi: 10.1093/ptj/67.2.215
- Abate M, Schiavone C, Pelotti P, Salini V. Limited joint mobility in diabetes and ageing: recent advances in pathogenesis and therapy. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010;23:997-1003. doi: 10.1177/039463201002300404
- Lundbaek K. Stiff hands in long-term diabetes. *Acta Med Scand*. 1957;158:447-51. doi: 10.1111/j. 0954-6820.1957.tb15511.x
- Rosenbloom AL, Frias JL. Diabetes mellitus, short stature and joint stiffness — a new syndrome. *Clin Res*. 1974;22:92A.
- Jennings AM, Milner PC, Ward JD. Hand abnormalities are associated with the complications of diabetes in type 2 diabetes. *Diabet Med*. 1989;6:43-7. doi: 10.1111/j.1464-5491.1989.tb01137.x
- Rosenbloom AL, Silverstein JH, Lezotte DC, et al. Limited joint mobility in childhood diabetes mellitus indicates increased risk for microvascular disease. *N Engl J Med*. 1981;305:191-4. doi: 10.1056/NEJM198107.233050403
- Jacobson AM, Braffett BH, Cleary PA, et al. The long-term effects of type 1 diabetes treatment and complications on health-related quality of life: a 23-year followup of the Diabetes Control and Complications/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Diabetes Care*. 2013;36:1313-8. doi: 10.2337/dc12-2109
- Gamstedt A, Holm-Glad J, Ohlson CG, Sundström M. Hand abnormalities are strongly associated with the duration of diabetes mellitus. *J Intern Med*. 1993;234:189-93. doi: 10.1111/j.1365-2796.1993.tb00729.x
- Sukenik S, Weitzman S, Buskila D, et al. Limited joint mobility and other rheumatological manifestations in diabetic patients. *Diabet Metab*. 1987;13:187-92.
- Pal B, Anderson J, Dick WC, Griffiths ID. Limitation of joint mobility and shoulder capsulitis in insulin- and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Br J Rheumatol*. 1986;25:147-51. doi: 10.1093/rheumatology/25.2.147
- Arkila PE, Kantola IM, Viikari JS. Limited joint mobility in non-insulin-dependent diabetic (NIDDM) patients: correlation to control of diabetes, atherosclerotic vascular disease, and other diabetic complications. *J Diabet Complicat*. 1994;11:208-17. doi: 10.1016/S1056-8727(96)00038-4
- Starkman HS, Gleason RE, Rand LI, et al. Limited joint mobility (LJM) of the hand in patients with diabetes mellitus: relation to chronic complications. *Ann Rheum Dis*. 1986;45:130-5. doi: 10.1136/ard.45.2.130
- Larkin ME, Barnie A, Braffett BH, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group (2014) Musculoskeletal complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37:1863-9. doi: 10.2337/dc13-2361
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977-86. doi: 10.1056/NEJM199309303291401
- Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care*. 1999;22:99-111. doi: 10.2337/diacare.22.1.99
- Gokcen N, Altuntas SC, Benlidayi IC. An overlooked rheumatologic manifestation of diabetes: diabetic cheiroarthropathy. *Clin Rheumatol*. 2019;38:927-32. doi: 10.1007/s10067-019-04454-z
- Fatemi A, Iraj B, Barzani J, et al. Musculoskeletal manifestations in diabetic versus prediabetic patients. *Int J Rheum Dis*. 2015;18:791-9. doi: 10.1111/1756-185X.12712
- Fujii K, Yamagishi T, Nagafuchi T, et al. Biochemical properties of collagen from ligaments and periarticular tendons of the human knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 1994;2:229-33. doi: 10.1007/BF01845593
- Saito M, Marumo K. Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. *Osteoporos Int*. 2010;21:195-214. doi: 10.1007/s00198-009-1066-z
- Vazzana N, Santilli F, Cuccurullo C, Davi G. Soluble forms of RAGE in internal medicine. *Intern Emerg Med*. 2009;4:389-401. doi: 10.1007/s11739-009-0300-1
- Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products. *Circulation*. 2006;114(6):597-605. doi: 10.1161/circulationaha.106.621854
- Abate M, Schiavone C, Di Carlo L, Salini V. Achilles tendon and plantar fascia in recently diagnosed type II diabetes: role of body mass index. *Clin Rheumatol*. 2012;31:1109-13. doi: 10.1007/s10067-012-1955-y

27. Franco R, Sanchez-Olea R, Reyes-Reyes EM, Panayiotidis MI. Environmental toxicity, oxidative stress and apoptosis: menage a trois. *Mutat Res*. 2009;674:3-22. doi: 10.1016/j.mrgen-tox.2008.11.012
28. Abate M, Schiavone C, Salini V. Neoangiogenesis is reduced in chronic tendinopathies of type 2 diabetic patients. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012;25:757-61. doi: 10.1177/039463201202500322
29. Wang SH, Sun ZL, Guo YJ, et al. PPARgamma-mediated advanced glycation end products regulation of neural stem cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;307:176-84. doi: 10.1016/j.mce.2009.02.012
30. Oliva F, Giai Via A, Maffulli N. Physiopathology of intratendinous calcific deposition. *BMC Med*. 2012;10:95. doi: 10.1186/1741-7015-10-95
31. Rui YF, Lui PP, Chan LS, et al. Does erroneous differentiation of tendon-derived stem cells contribute to the pathogenesis of calcifying tendinopathy? *Chin Med J (Engl)*. 2011;124:606-10. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2011.04.022
32. Мокрышева НГ, Еремкина АК, Мирная СС и др. Патологические изменения в суставах и мышцах при первичном гиперпаратиреозе. *Остеопороз и остеопатии*. 2018;21(4):10-8. doi: 10.14341/osteo9783
33. [Mokrysheva NG, Eremkina AK, Mirnaya SS, et al. Joint and muscle involvement in primary hyperparathyroidism. *Osteoporoz i Osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases*. 2018;21(4):10-8. doi: 10.14341/osteo9783 (In Russ.)].
33. Conde J, Gomez R, Bianco G, et al. Expanding the adipokine network in cartilage: identification and regulation of novel factors in human and murine chondrocytes. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:551-9. doi: 10.1136/ard.2010.132399
34. Berry PA, Jones SW, Cicuttini FM, et al. Temporal relationship between serum adipokines, biomarkers of bone and cartilage turnover, and cartilage volume loss in a population with clinical knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63:700-7. doi: 10.1002/art.30182
35. Shiao MY, Tsai ST, Tsai KJ, et al. Increased circulatory MMP-2 and MMP-9 levels and activities in patients with type 1 diabetes mellitus. *Mt Sinai J Med*. 2006;73:1024-8.
36. Derosa G, D'Angelo A, Tinelli C, et al. Evaluation of metalloproteinase 2 and 9 levels and their inhibitors in diabetic and healthy subjects. *Diabetes Metab*. 2007;33:129-34. doi: 10.1016/j.diabet.2006.11.008
37. Maxwell PR, Timms PM, Chandran S, Gordon D. Peripheral bloodlevel alterations of TIMP-1, MMP-2 and MMP-9 in patients with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2001;18:777-80. doi: 10.1046/j.1464-5491.2001.00542.x
38. Florys B, Glowinska B, Urban M, Peczynska J. Metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 levels in children and adolescents with type 1 diabetes. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw*. 2006;12:184-9.
39. Shah AK, Clatworthy MR, Watson CJ. Diabetic cheiroarthropathy following simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Int*. 2009;22:670-1. doi: 10.1111/j.1432-2277.2008.00825.x
40. Паневин ТС, Алекперов РТ, Мельниченко ГА. Синдром Рейно в практике эндокринолога. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(4):37-45. doi: 10.14341/omet10245
41. [Panevin TS, Alekperov RT, Melnichenko GA. Raynaud's phenomenon in the endocrinologist's practice. *Ozhirenie i Metabolizm = Obesity and Metabolism*. 2019;16(4):37-45. doi: 10.14341/omet10245 (In Russ.)].
41. Sauseng S, Kästenbauer T, Irsigler K. Limited joint mobility in selected hand and foot joints in patients with type 1 diabetes mellitus: a methodology comparison. *Diabetes Nutr Metab*. 2002;15:1-6.
42. Lopez-Martin I, Benito Ortiz L, Rodriguez-Borlado B, et al. Association between limited joint mobility syndrome and risk of accidental falls in diabetic patients. *Semerger*. 2015;41:70-7. doi: 10.1016/j.semerg.2014.03.007
43. Kidd R, Kidd R. The role of abnormal collagen synthesis in the pathomechanics of the diabetic foot: a reevaluation of the paradigm of neuropathy in podiatric practice. *Aust Pod*. 1993;(Dec):97-101.
44. Delbridge L, Perry P, Marr S, et al. Limited joint mobility in the diabetic foot: relationship to neuropathic ulceration. *Diabet Med*. 1988;5:333-7. doi: 10.1111/j.1464-5491.1988.tb01000.x
45. Fernando DJ, Masson EA, Vêves A, Boulton AJ. Relationship of limited joint mobility to abnormal foot pressures and diabetic foot ulceration. *Diabetes Care*. 1991;14:8-11. doi: 10.2337/diacare.14.1.8
46. Ismail AA, Dasgupta B, Tanqueray AB, Hamblin JJ. Ultrasonographic features of diabetic cheiroarthropathy. *Br J Rheumatol*. 1996;35:676-9. doi: 10.1093/rheumatology/35.7.676
47. Кондратьева ЛВ, Попкова ТВ. Ревматические проявления сахарного диабета. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(5):603-12. doi: 10.14412/1995-4484-2018-603-612
48. [Kondratyeva LV, Popkova TV. Rheumatic manifestations of diabetes mellitus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(5):603-12. doi: 10.14412/1995-4484-2018-603-612 (In Russ.)].
48. Паневин ТС, Молашенко НВ, Трошина ЕА, Головенко ЕН. Аутоиммунный полигланулярный синдром взрослых: современные представления о предикторах развития поражения миокарда и диагностике компонентов заболевания. *Клиническая и экспериментальная тиреология*. 2018;14(2):92-9. doi: 10.14341/ket9641
49. [Panevin TS, Molashenko NV, Troshina EA, Golovenko EN. Autoimmune polyglandular syndrome of adults: current ideas about predictors development of damage of a myocardium and diagnostics of components of a disease. *Klinicheskaya i Eksperimental'naya Tireoidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology*. 2018;14(2):92-9. doi: 10.14341/ket9641 (In Russ.)].
49. Ramchurn N, Mashamba C, Leitch E, et al. Upper limb musculoskeletal abnormalities and poor metabolic control in diabetes. *Eur J Intern Med*. 2009;20:718-21. doi: 10.1016/j.ejim.2009.08.001
50. Francia P, Gulisano M, Anichini R, Seghieri G. Diabetic foot and exercise therapy: step by step the role of rigid posture and biomechanics treatment. *Curr Diabetes Rev*. 2014;10:86-99. doi: 10.2174/1573399810666140507112536
51. Lawall H, Diehm C. Diabetic foot syndrome from the perspective of angiology and diabetology. *Orthopade*. 2009;38:1149-15. doi: 10.1007/s00132-009-1501-z
52. Kim JB, Song BW, Park S, et al. Alagebrium chloride, a novel advanced glycation endproduct cross linkage breaker, inhibits neointimal proliferation in a diabetic rat carotid balloon injury model. *Korean Circ J*. 2010;40:520-6. doi: 10.4070/kcj.2010.40.10.520
53. Engelen L, Stehouwer CD, Schalkwijk CG. Current therapeutic interventions in the glycation pathway: evidence from clinical studies. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:677-89. doi: 10.1111/dom.12058
54. Katakami N, Matsuhisa M, Kaneto H, et al. Serum endogenous secretory RAGE level is an independent risk factor for the progression of carotid atherosclerosis in type 1 diabetes. *Atherosclerosis*. 2009;204:288-92. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.026
55. Hudson BI, Bucciarelli LG, Wendt T, et al. Blockade of receptor for advanced glycation endproducts: a new target for therapeutic intervention in diabetic complications and inflammatory disorders. *Arch Biochem Biophys*. 2003;419:80-8. doi: 10.1016/j.abb.2003.08.030

Паневин Т.С. <http://orcid.org/0000-0002-5290-156X>

Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

Мельниченко Г.А. <http://orcid.org/0000-0002-5634-7877>

Илиокавальный тромбоз с проксимальной границей до супраренального отдела нижней полой вены у пациентки с анкилозирующим спондилитом и язвенным колитом

Румянцева Д.Г., Решетняк Т.М., Дубинина Т.В., Урумова М.М.

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

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

Контакты:
Дарья Гаврильевна Румянцева;
rumiantceva01@gmail.com

Contact:
Daria Rumyantseva;
rumiantceva01@gmail.com

Поступила 22.01.2020

Помимо поражения позвоночника и суставов при анкилозирующем спондилите (АС), как и при других заболеваниях из группы спондилоартритов (СпА), могут возникать следующие внесуставные проявления: воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), увеит, псориаз, патология почек и сердца. В последнее десятилетие большое внимание уделялось ассоциации между СпА и ВЗК, были выявлены общие патогенетические механизмы данных заболеваний. Взаимосвязь между воспалением и свертыванием крови известна с давних времен, и ее доказательная база постоянно расширяется. Оба этих процесса сопровождаются активацией тромбоцитов и образованием фибрина. Мы приводим клиническое наблюдение за пациенткой с сочетанной патологией — АС с ВЗК и илиокавальным тромбозом.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; тромбоз; язвенный колит; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Румянцева ДГ, Решетняк ТМ, Дубинина ТВ, Урумова ММ. Илиокавальный тромбоз с проксимальной границей до супраренального отдела нижней полой вены у пациентки с анкилозирующим спондилитом и язвенным колитом. Научно-практическая ревматология. 2020;58(3):336–339.

ILIOCAVAL THROMBOSIS WITH A PROXIMAL BORDER TO THE SUPRARENAL SEGMENT OF THE INFERIOR VENA CAVA IN A FEMALE PATIENT WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS AND ULCERATIVE COLITIS Rumyantseva D.G., Reshetnyak T.M., Dubinina T.V., Urumova M.M.

In addition to damage to the spine and joints in ankylosing spondylitis (AS), as in other diseases from a group of spondyloarthritides (SpA), there can be the following extra-articular manifestations: inflammatory bowel disease (IBD), uveitis, psoriasis, and kidney and heart diseases. In the last decade, much attention has been paid to the association between SpA and IBD; the common pathogenetic mechanisms of these diseases have been identified. The relationship between inflammation and blood coagulation has been known since ancient times, and its evidence base is constantly expanding. Both of these processes are accompanied by platelet activation and fibrin formation. The authors present a clinical case of a female patient with the comorbidity of AS with IBD and ilioacaval thrombosis.

Keywords: ankylosing spondylitis; thrombosis; ulcerative colitis; biological agents.

For reference: Rumyantseva DG, Reshetnyak TM, Dubinina TV, Urumova MM. Iliocaval thrombosis with a proximal border to the suprarenal segment of the inferior vena cava in a female patient with ankylosing spondylitis and ulcerative colitis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020,58(3):336–339 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-336-339

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов (СпА), характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1]. Помимо поражения позвоночника и суставов при АС, как и при других заболеваниях из группы СпА, могут возникать следующие внесуставные проявления: воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), увеит, псориаз, патология почек и сердца. В последнее десятилетие большое внимание уделялось ассоциации между СпА и ВЗК, были выявлены общие патогенетические механизмы данных заболеваний. Так, язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона значительно ча-

ще встречались у больных СпА, чем в популяции [2].

ЯК — хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки. При ЯК поражается только толстая кишка (за исключением ретроградного илеита), в процесс обязательно вовлекается прямая кишка, воспаление чаще всего ограничивается слизистой оболочкой (за исключением острого тяжелого колита) и носит диффузный характер [3].

Взаимосвязь между воспалением и свертыванием крови известна с давних времен, и ее доказательная база постоянно расширяется [4–6]. Оба этих процесса сопровождаются активацией тромбоцитов и образованием фибрина. Мы приводим клиническое наблюдение за пациенткой с сочетанной патологией — АС с ЯК и илиокавальным тромбозом.

Пациентка К., 35 лет, в период с 2016 по 2019 г. неоднократно находилась на стационарном лечении во 2-м ревматологическом отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом: «АС, HLA-B27-негативный, развернутая стадия (двусторонний сакроилиит 2-й ст. по Kellgren), с внескелетными (ЯК; псориаз волосистой части головы) и внеаксиальными проявлениями (артрит, энтезит), высокая активность. Функциональный класс 2». Из анамнеза известно, что с 2013 г. стала отмечать примесь крови в кале, наблюдалась по месту жительства с диагнозом «вероятный ЯК». В апреле 2014 г. впервые возникли проявления рецидивирующего артрита правого коленного сустава, при болях принимала без эффекта различные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В ноябре 2014 г. находилась на лечении по месту жительства с диагнозом «реактивный артрит». Впервые выявлено повышение острофазовых показателей: СОЭ — 48 мм/ч, уровень С-реактивного белка (СРБ) — 11 мг/л; по данным гистологического исследования сигмовидной кишки выявлен хронический активный колит. Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 1 г внутривенно (в/в) капельно, после чего принимала преднизолон 40 мг/сут с хорошим эффектом: был купирован артрит коленных суставов, исчезла примесь крови в кале. Выписана с рекомендацией снижения дозы преднизолона до 5 мг/сут, на фоне чего отмечался рецидив артрита коленных и локтевых суставов, присоединились выраженная боль воспалительного ритма и ограничение подвижности шейного отдела позвоночника, многократный жидкий стул. В анализах крови: СОЭ — 40 мм/ч, СРБ — 15 мг/л. Проведено лечение метилпреднизолоном 750 мг в/в капельно, назначен преднизолон 10 мг/сут. Проводились короткие курсы лечения лефлуномидом 20 мг/сут, сульфасалазином 3 г/сут, метотрексатом 15 мг/нед, все препараты были отменены в связи с непереносимостью (тошнота, рвота). По месту жительства, учитывая высокую активность заболевания, инициирована терапия генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП) этанерцептом 25 мг/нед. Было проведено 8 инъекций, после чего препарат отменен в связи с неэффективностью. В апреле 2016 г. впервые находилась во 2-м ревматологическом отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, где в связи с высокой активностью АС (BASDAI — 7,0, ASDAS-СРБ — 3,2), наличием ЯК (примесь крови в кале, многократный жидкий стул) пациентке назначен инфликсимаб 300 мг в/в капельно по схеме, НПВП отменен. На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика: был купирован артрит периферических суставов, уменьшилась боль в шейном отделе позвоночника, увеличилась подвижность в шейном и поясничном отделах позвоночника, снизились острофазовые показатели. С июня 2016 г., несмотря на продолжение терапии инфликсимабом, отмечались рецидив артрита коленных и локтевых суставов, усиление болей воспалительного ритма в поясничном отделе позвоночника, повышение СОЭ до 90 мм/ч, уровня СРБ — до 96,5 мг/л. В октябре 2016 г. в связи с высокой клинико-лабораторной активностью заболевания (BASDAI — 9,6, ASDAS-СРБ — 6,1) и неэффективностью пред-



Отек левой нижней конечности (фото публикуется с разрешения пациентки)

шествующей терапии назначен адалимумаб 40 мг подкожно (п/к) 1 раз в 2 нед. На фоне лечения был купирован артрит, нормализовалась подвижность левого локтевого сустава, уменьшилась выраженность боли в шейном и поясничном отделах позвоночника, снизились острофазовые показатели (СОЭ до 32,0 мм/ч, уровень СРБ до 37,1 мг/л). Вновь ухудшение состояния с февраля 2017 г., когда рецидивировал артрит периферических суставов и появилась примесь слизи в кале, в связи с чем адалимумаб отменен. Далее в течение 3 мес (с мая по август 2017 г.) пациентка получала цертолизумаба нэгол 400 мг п/к 1 раз в 4 нед, отмечена первичная неэффективность, и препарат был отменен. С сентября 2017 г. начато лечение голимумабом 50 мг п/к 1 раз в 4 нед с хорошим эффектом: купирован периферический артрит и нормализовался стул. В марте 2018 г. в связи с выраженными пролиферативными изменениями и контрактурой левого коленного сустава произведена синовэктомия с восстановлением функции данного сустава. С июня 2018 г. периодически отмечалось ухудшение кишечной симптоматики (жидкий стул с примесью крови до 6 раз в сутки), которое купировалось местным применением месалазина. С марта 2019 г. — усиление воспалительной боли в поясничном отделе позвоночника, рецидив артрита коленных и локтевых суставов, сгибательная контрактура левого локтевого сустава на фоне отмены голимумаба из-за его отсутствия в аптечной сети. Была снова госпитализирована во 2-е ревматологическое отделение ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. **Объективно при поступлении:** артрит коленных суставов, киста Бейкера справа, артрит левого локтевого сустава, сгибательная контрактура левого локтевого сустава 100°. Боль при пальпации остистых отростков шейного и грудного отделов позвоночника. Ограничение отведения тазобедренных суставов. Трохантерит справа. **Позвоночные индексы:** ротация шейного отдела позвоночника на 80° с двух сторон, расстояние «козлос-стена» — 11 см, экскурсия грудной клетки — 3,0 см, модифицированный тест Шобера — 3,0 см, боковые наклоны в поясничном отделе позвоночника справа — 8 см, слева — 7 см, расстояние между лодыжками — 90 см. BASDAI — 6,1, ASDAS-СРБ — 3,9, BASFI — 7,0. В анализах крови: СОЭ — 59 мм/ч, уровень СРБ — 31,6 мг/л. В связи с высокой клинико-лабораторной активностью заболевания, обострением ЯК, неэффективностью предшествующей терапии ГИБП, эффективностью голимумаба консилиум принял решение о продолжении терапии голимумабом 50 мг п/к 1 раз в 4 нед. Была проведена пульс-терапия солюмедролом 1500 мг в/в капельно, внутрь назначен метилпреднизолон 12 мг/сут. На фоне проводимой терапии уменьшились экссудативные явления в коленных суставах и левом локтевом суставе, а также боль в поясничном отделе позвоночника, СОЭ снизилась до 22,0 мм/ч, BASDAI — до 2,8, ASDAS-СРБ — до 1,1, купирована кишечная симптоматика. На фоне хорошего самочувствия 20.06.2019 г. пациентка отмечает остро развившийся отек и появление острых болей в левой нижней конечности (см. рисунок).

Проведена экстренная госпитализация в отделение сосудистой хирургии с диагнозом: острый неокклюзив-

ный илиокавальный флеботромбоз левой нижней конечности с проксимальной границей в супрааренальном отделе нижней полой вены. По данным ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) вен нижних конечностей от 20.06.2019 г.: картина левостороннего илиокавального тромбоза с проксимальной границей до супрааренального отдела нижней полой вены, проксимальная граница носит неокклюзивный пристеночнофиксированный характер. Проведена консервативная терапия гепарином в течение 6 дней, на фоне которой отмечалось уменьшение отека и боли в левой нижней конечности. По данным УЗДГ вен нижних конечностей при выписке отмечались признаки начальной реканализации. Выписана с рекомендацией приема ривароксана 30 мг/сут. Пациентке было проведено исследование полиморфизма генов свертывания крови, где выявлена гетерозиготная мутация G20210A в гене протромбина. Для исключения системного аутоиммунного заболевания и антифосфолипидного синдрома исследовалось содержание антинуклеарного фактора, антител к двуспиральной ДНК, IgG- и IgM-антител к кардиолипину, IgG- и IgM-антител к $\beta 2$ -гликопротеину, которое было в пределах референсных значений. Из анамнеза также известно, что с декабря 2018 г. принимала комбинированные гормональные контрацептивы в связи с фолликулярной кистой яичника. Консультум пришел к заключению, что острый тромбоз левой нижней конечности обусловлен сочетанием гетерозиготной мутации G20210A в гене протромбина, приемом комбинированных гормональных контрацептивов и активностью основного заболевания (постоянная воспалительная боль в спине, рецидивирующий периферический артрит, а также наличие внесуставных проявлений — хронического рецидивирующего ЯК и псориаза волосистой части головы в стадии ремиссии).

Обсуждение

Развитие тромбозов при ревматических заболеваниях отражает связь между воспалением и системой свертывания крови. В одном из крупных исследований в Швеции была проанализирована частота аутоиммунных заболеваний у пациентов, госпитализированных из-за тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) с 1964 по 2008 г. [7, 8]. Авторы выявили связь между аутоиммунными заболеваниями и высоким риском ТЭЛА в первый год заболевания [9, 10]. Кроме того, риск ишемического инсульта был в два раза выше в течение первого года заболевания по двенадцати различным иммуноопосредованным заболеваниям, среди которых были ревматоидный артрит, системная красная волчанка, кожная красная волчанка и ЯК [10].

Воспаление является основным физиологическим процессом, возникающим в ответ на повреждение или действие патогенного фактора. Как правило, воспаление является самоограниченным процессом. Однако при нарушении иммунного ответа (феномен молекулярной мимикрии, аутоиммунные заболевания) воспаление принимает хроническое течение. Система гемостаза, воспаление и врожденный иммунитет имеют общее эволюционное происхождение, что объясняет патогенетические аспекты взаимосвязи воспаления и нарушений в системе гемостаза

[11–13]. Непрерывная активация эндотелия при хроническом воспалении приводит к патологическим последствиям [14].

В настоящее время имеются данные, подтверждающие повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у пациентов с АС [15–18]. Однако еще недостаточно исследований, посвященных выявлению венозных тромбозов при АС. Так, по данным шведского национального регистра, у пациентов с АС (n=6448) риск венозных тромбозов на 50% выше, чем в общей популяции [19]. Схожие результаты описаны на канадской когорте пациентов с АС (n=7190), у которых тромбоз глубоких вен и ТЭЛА выявлялись чаще, чем в популяции, преимущественно в дебюте заболевания [20]. Средний возраст вышеописанных пациентов составил 46 лет. У нашей пациентки илиокавальный тромбоз нижней полой вены развился в молодом возрасте (35 лет), спустя 6 лет от дебюта заболевания. Возникновение данного осложнения при АС в молодом возрасте может быть обусловлено наличием серьезного внесуставного проявления — ЯК, который относится к факторам неблагоприятного прогноза и значительно увеличивает активность заболевания.

Необходимо учитывать и лекарственную терапию, которую получают пациенты с АС, и в первую очередь — ГИБП. Имеются данные о повышенном риске венозных и артериальных тромбоэмболических осложнений при наличии антител к ГИБП [21]. В нашем клиническом случае, несмотря на небольшую длительность болезни, пациентка получала все препараты из группы ингибиторов фактора некроза опухоли α и большие дозы глюкокортикоидов в виде пульс-терапии, что также могло повлиять на тромбообразование. Кроме того, пациентка имела гетерозиготную мутацию G20210A в гене протромбина и принимала гормональные контрацептивы, которые являются известными факторами риска венозных тромбоэмболических осложнений.

Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует тяжелую сочетанную патологию — АС с тяжелым внесуставным проявлением (ЯК) и илиокавальным тромбозом нижней полой вены. Учитывая гетерозиготную мутацию G20210A в гене протромбина, пациентка изначально была предрасположена к тромбоэмболическим осложнениям, а наличие высокой активности аутовоспалительного заболевания и проводимая терапия увеличили риск тромбоза.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдес ШФ, Бадюкин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):657–60. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660

- [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):657–60. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660 (In Russ.).]

2. Каратеев АЕ, Галушко ЕА. Поражение кишечника у больных спондилоартритами. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(2):190-9.
[Karateev AE, Galushko EA. Bowel involvement in patients with spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):190-9. doi: 10.14412/1995-4484-2015-190-199 (In Russ.)].
3. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Шулпекова ЮО и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(3):63-80. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80
[Ivashkin VT, Mayev IV, Shulpekova YuO, et al. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii = Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2018;28(3):63-80. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80 (In Russ.)].
4. Levi M, van der Poll T, Buller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation*. 2004 Jun 8;109(22):2698-704. doi: 10.1161/01.CIR.0000131660.51520.9A
5. Xu J, Lupu F, Esmon CT. Inflammation, innate immunity and blood coagulation. *Hamostaseologie*. 2010;30(5-6):8-9. doi: 10.1055/s-0037-1617146
6. Чельдиева ФА, Решетняк ТМ. Ревматоидный артрит: некоторые компоненты гемостаза и воспаление. *Современная ревматология*. 2019;13(3):87-94. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-87-94
[Cheldieva FA, Reshetnyak TM. Rheumatoid arthritis: some components of hemostasis and inflammation. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):87-94. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-87-94 (In Russ.)].
7. Westerweel PE, Verhaar MC. Endothelial progenitor cell dysfunction in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2009 Jun;5(6):332-40. doi: 10.1038/nrrheum.2009.81
8. Zöller B, Li X, Sundquist J, et al. Autoimmune diseases and venous thromboembolism: a review of the literature. *Am J Cardiovasc Dis*. 2012;2(3):171-83.
9. Ramagopalan SV, Wotton CJ, Handel AE, et al. Risk of venous thromboembolism in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases record-linkage study. *BMC Med*. 2011;9:1-8. doi: 10.1186/1741-7015-9-1
10. Zöller B, Li X, Sundquist K. Risk of pulmonary embolism in patients with autoimmune disorders a nationwide follow-up study from Sweden. *Lancet*. 2012;379:244-9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61306-8
11. Loof TG, Schmidt O, Herwald H, et al. Coagulation systems of invertebrates and vertebrates and their roles in innate immunity: the same side of two coins? *J Innate Immun*. 2011;3(1):34-40. doi: 10.1159/000321641
12. Esmon CT, Esmon NL. The link between vascular features and thrombosis. *Annu Rev Physiol*. 2011;73:503-14. doi: 10.1146/annurev-physiol-012110-142300
13. Струкова СМ. Основы физиологии гемостаза. Учебное пособие. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: Изд-во МГУ; 2013. С. 148-84.
[Strukova SM. *Osnovy fiziologii gemostaza. Uchebnoe posobie* [The basics of the physiology of hemostasis. Tutorial]. 2nd ed. Moscow: MGU Publishing House; 2013. P. 148-84 (In Russ.)].
14. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol*. 2005;131:417-30. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05753.x
15. Haroon NN, Paterson JM, Li P, et al. Patients with ankylosing spondylitis have increased cardiovascular and cerebrovascular mortality: a population-based study. *Ann Intern Med*. 2015;163:409-16. doi: 10.7326/M14-2470
16. Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA. Atherosclerosis and cardiovascular disease in the spondyloarthritides, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31:612-20.
17. Peters MJL, van Eijk IC, Smulders YVOM, et al. Signs of accelerated preclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2010;37:161-6. doi: 10.3899/jrheum.090667
18. Szabo SM, Levy AR, Rao SR, et al. Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in individuals with ankylosing spondylitis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3294-304. doi: 10.1002/art.30581
19. Bengtsson K, Forsblad-d'Elia H, Lie E, et al. Are ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and undifferentiated spondyloarthritis associated with an increased risk of cardiovascular events? A prospective nationwide population-based cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:102. doi: 10.1186/s13075-017-1315-z
20. Avina-Zubieta JA, Chan J, de Vera M, et al. Risk of venous thromboembolism in ankylosing spondylitis: a general population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(4):480-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214388
21. Korswagen LA, Bertelds GM, Krieckaert CLM, et al. Venous and arterial thromboembolic events in adalimumab-treated patients with antiadalimumab antibodies. *Arthritis Rheum*. 2011 Apr;63(4):877-83. doi: 10.1002/art.30209

Румянцева Д.Г. <https://orcid.org/0000-0002-1684-1213>

Решетняк Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>

Дубинина Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-1771-6246>

Урумова М.М. <https://orcid.org/0000-0002-9755-5760>

Вызывают ли нестероидные противовоспалительные препараты специфические осложнения при коронавирусной инфекции COVID-19?

Каратеев А.Е.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}, Лиля А.М.^{1,3}

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

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; ³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ³125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia ¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ³2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993

Контакты:

Андрей Евгеньевич Каратеев;
aekarat@yandex.ru

Contact:

Andrey Karateev;
aekarateev@rambler.ru

Поступила 30.03.2020

В настоящее время нет четких данных, свидетельствующих о риске специфических осложнений при использовании препаратов из группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), и в частности ибупрофена, при инфекции COVID-19. Также нет четких клинических данных, что прием НПВП повышает риск инфицирования коронавирусом COVID-19. Тем не менее при использовании НПВП у пациентов с острыми респираторными вирусными заболеваниями следует помнить о возможности развития класс-специфических осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и почек. Этот риск представляется достаточно серьезным у пожилых пациентов со множественными коморбидными заболеваниями. Кроме того, следует учитывать, что прием НПВП и парацетамола может маскировать важные симптомы инфекции COVID-19 (в частности, лихорадку) и удлинять сроки постановки правильного диагноза.

Ключевые слова: инфекция COVID-19; нестероидные противовоспалительные препараты; ибупрофен; парацетамол; острая респираторная вирусная инфекция; осложнения.

Для ссылки: Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Вызывают ли нестероидные противовоспалительные препараты специфические осложнения при коронавирусной инфекции COVID-19? Научно-практическая ревматология. 2020;58(3):340–343.

DO NSAIDS CAUSE SPECIFIC COMPLICATIONS IN COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION?

Karateev A.E.¹, Nasonov E.L.^{1,2}, Lila A.M.^{1,3}

Currently, there is no clear data indicating the risk of specific complications when using non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and in particular ibuprofen, for COVID-19 infection. There is also no clear clinical evidence that taking NSAIDs increases the risk of COVID-19 infection. However, when using NSAIDs in patients with acute respiratory viral diseases, keep in mind the possibility of class-specific complications from the gastrointestinal tract, cardiovascular system and kidneys. This risk is quite serious in elderly patients with multiple comorbid diseases. In addition, you should remember that taking NSAIDs and paracetamol can mask important symptoms of COVID-19 infection (in particular, fever) and lengthen the time for making a correct diagnosis.

Keywords: COVID-19 infection; non-steroidal anti-inflammatory drugs; ibuprofen; paracetamol; acute respiratory viral diseases; complications.

For reference: Karateev AE, Nasonov EL, Lila AM. Do NSAIDs cause specific complications in COVID-19 coronavirus infection? Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(3):340–343 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-340-343

Пандемия, вызванная коронавирусной инфекцией COVID-19, — тема, которая сегодня находится в центре внимания мирового сообщества. Любые новости, связанные с этой глобальной проблемой, тотчас находят отражение в средствах массовой информации и становятся доступны всем желающим. Это накладывает серьезную ответственность на руководителей медицины и лидеров медицинской науки — ведь любое неоправданное суждение в обстановке общей тревоги может вызвать или усилить панические настроения, привести к последствиям, которые трудно предугадать.

Так, 14 марта французское правительство сообщило о «серьезных побочных эффектах», возникающих при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у больных с инфекцией COVID-19, а вскоре после этого министр здравоохране-

ния Франции Oliver Veran в твиттере написал, что использование противовоспалительных средств (ибупрофена, кортизона) может ухудшать течение COVID-19. Он рекомендовал отказаться от применения ибупрофена для лечения лихорадки, связанной с данной инфекцией, и использовать вместо него парацетамол [1].

Это сообщение, тотчас растиражированное средствами массовой информации (в том числе российскими) [2–4], вызвало серьезную дискуссию в медицинском сообществе. Проблема связана с тем, что НПВП (в частности, ибупрофен) широко используются в качестве жаропонижающего и анальгетического средства при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ). Кроме того, многие пожилые люди (представляющие группу риска в отношении инфицирования COVID-19), страдают ревматическими забо-

леваниями, прежде всего остеоартритом, и регулярно используют НПВП для контроля хронической боли. Отказ от применения этих лекарств может вызвать ухудшение состояния многих пациентов, затруднить их лечение, а также вызвать необоснованные претензии и жалобы на врачей, которые продолжают рекомендовать «опасные» препараты в разгар пандемии.

В ответ на сообщение французских чиновников наиболее известный медицинский сетевой ресурс Medscape представил обзор мнений экспертов и организаторов медицины по данному вопросу [1]. Многие из них считают заключение французских чиновников необоснованным.

Так, Европейское медицинское агентство (ЕМА) заявило, что в настоящее время «нет научных доказательств факта, что НПВП, такие как ибупрофен, могут усугубить течение инфекции COVID-19». ЕМА сообщает, что «внимательно следит за ситуацией и рассмотрит любую новую информацию, которая станет доступна по этому вопросу в контексте пандемии». Профессор G. Poland, директор исследовательской группы по вакцинам клиники Мейо (США), заявил: «Я не знаю никаких опубликованных данных о применении НПВП при COVID-19, свидетельствующих о каком-либо особенном риске». Министерство здравоохранения Испании заявило, что нет никаких доказательств того, что ибупрофен или другие НПВП усугубляют инфекцию COVID-19. Несомненно, следует принять во внимание, что использование НПВП может маскировать симптомы инфекций, задерживать диагностику и приводить к тому, что диагноз будет поставлен на более тяжелых стадиях. Однако это относится ко всем инфекциям, а не конкретно к COVID-19 [1].

19 марта в твиттере было размещено сообщение Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в котором представлено мнение ее специалистов по данному вопросу: «Основываясь на имеющейся в настоящее время информации, ВОЗ не рекомендует отказываться от применения ибупрофена» («Based on currently available information, WHO does not recommend against the use of ibuprofen») [5].

Насколько вообще целесообразно использовать НПВП при ОРВИ и насколько они безопасны в этой ситуации?

НПВП — наиболее популярные обезболивающие, противовоспалительные и жаропонижающие средства. Поскольку боль в горле, головная и мышечная боль, а также лихорадка — основные проявления ОРВИ, влияющие на качество жизни пациентов, применение симптоматических средств для их контроля может быть оправданно.

В 2015 г. был опубликован метаанализ Кохрановского общества, посвященный применению НПВП при «обычной простуде» («common cold») [6]. Он включал данные 9 РКИ (n=1089), в шести из которых НПВП сравнивались с плацебо, в трех — с другими НПВП. Согласно полученным данным, применение НПВП не снижало общий балл симптомов болезни и ее длительность, не влияло на выраженность кашля, но значительно уменьшало чиханье [SMD -0,44; 95% доверительный интервал (ДИ) от -0,75 до -0,12], а также симптомы, связанные с болью (головная боль, боль в ушах, боль в мышцах и суставах). Риск побочных эффектов был не-

высок (относительный риск 2,94; 95% ДИ 0,51–17,03), однако оценить реальную безопасность НПВП было сложно из-за разброса данных.

Ибупрофен и парацетамол (в том числе в комбинации) широко используются как жаропонижающие средства. При этом четких данных, свидетельствующих о значительном преимуществе ибупрофена в сравнении с парацетамолом, получено не было [7, 8].

Следует также отметить, что применение НПВП для контроля тяжелой лихорадки у реанимационных больных (например, при сепсисе или тяжелых травмах) не оказывает благоприятного воздействия на жизненный прогноз. Так, S. Jefferies и соавт. [9] провели метаанализ 6 РКИ, в которых оценивалось влияние антипиретической терапии на риск летального исхода у лихорадящих больных, находящихся в критическом состоянии. В одном исследовании использовался парацетамол, в пяти — НПВП. Было показано, что антипиретическая терапия, в том числе с использованием НПВП, не влияла на риск летального исхода (но и не снижала его): отношение шансов (ОШ) 0,96 (95% ДИ 0,68–1,34). С другой стороны, в наблюдательном исследовании B. Lee и соавт. [10], которые оценивали влияние антипиретической терапии на исходы у лихорадящих больных в критическом состоянии (n=1425), было показано достоверное повышение риска 28-дневного летального исхода при использовании НПВП: ОШ 2,61 (p=0,028). Однако у получавших парацетамол наблюдалось аналогичное повышение риска летального исхода: ОШ 2,05 (p=0,01). Этот риск отмечался только у больных, у которых появление лихорадки было связано с сепсисом, но не с другими причинами.

Целесообразность использования НПВП при бактериальных инфекциях (в частности, внебольничной пневмонии) вызывает серьезные сомнения. НПВП способны снижать функцию нейтрофилов и защитную воспалительную реакцию, маскировать опасные симптомы. G. Voiriot и соавт. [11] провели специальный анализ данного вопроса и отметили существенное нарастание риска осложнений, а также удлинение срока лечения больных с внебольничными пневмониями, получавших до госпитализации НПВП. Тем не менее очень сложно судить, что является реальной причиной более тяжелого течения бактериальных пневмоний на фоне приема НПВП — специфическое влияние последних на защитные иммунные механизмы или задержка начала антибактериальной терапии вследствие маскировки симптомов.

Следует отдельно обсудить вопрос о риске развития лекарственных осложнений при использовании НПВП у больных с ОРВИ. Так, A. Lanas и соавт. [12] провели метаанализ 67 РКИ, в которых изучалось действие различных анальгетиков у пациентов с респираторными инфекциями: 6181 пациент получал аспирин, 1145 — парацетамол, 754 — ибупрофен и 3515 — плацебо. Аспирин чаще вызывал диспепсию, чем другие препараты: ОШ 1,3 (95% ДИ 1,1–1,6) в сравнении с плацебо; ОШ 1,55 (95% ДИ 0,7–3,3) в сравнении с ибупрофеном и ОШ 1,04 (95% ДИ 0,8–1,4) в сравнении с парацетамолом. Однако риск кровотечений был очень низким — всего один случай желудочно-кишечного кровотечения на фоне приема аспирина и три — в группе плацебо. Других серьезных осложнений терапии НПВП отмечено не было.

С другой стороны, не следует забывать о класс-специфическом негативном действии НПВП на сердечно-сосудистую систему. Y. Wen и соавт. [13] провели исследование по типу случай-контроль и оценили риск развития инфаркта миокарда у 9793 пациентов с ОРВИ. Было показано, что использование НПВП при ОРВИ сопровождалось повышением риска инфаркта миокарда в 1,5 раза: ОШ 1,47 (95% ДИ 1,33–1,62). Конечно, следует учесть, что НПВП, особенно парентеральные, применялись у пациентов с более тяжелым течением респираторных инфекций.

Отдельного рассмотрения требует вопрос о влиянии НПВП на риск геморрагических осложнений при ОРВИ. Так, ВОЗ не рекомендует использовать НПВП (в частности, ибупрофен) при лихорадке денге — остром вирусном заболевании, характеризующемся лихорадочным состоянием, тромбоцитопенией и геморрагическим синдромом. Это ограничение связано с гипотетической опасностью развития кровотечения на фоне приема НПВП. Однако D. Kellstein и L. Fernandes в обзоре, опубликованном в 2019 г. [14], отметили отсутствие клинических исследований, в которых сравнивался риск осложнений при использовании НПВП и парацетамола у пациентов с лихорадкой денге. Более того, обзор данных литературы, проведенный этими авторами, не выявил доказательств повышения риска кровотечений при использовании ибупрофена в дозе до 1200 мг/сут в течение ≤10 дней при его использовании в послеоперационном периоде (когда риск развития кровотечения реально повышен).

В отношении влияния ибупрофена на развитие инфекции COVID-19 имеется еще одно соображение. L. Fang и соавт. [15] на основании полученных в последние месяцы клинических данных показали негативное влияние артериальной гипертензии и сахарного диабета на тяжесть течения инфекции COVID-19. Причиной этого может быть тот факт, что коронавирусы связываются со

своими клетками-мишенями через ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2), который синтезируется эпителиальными клетками легких, кишечника, почек и кровеносных сосудов. Экспрессия АПФ2 существенно повышена у пациентов с сахарным диабетом 1-го или 2-го типа, а также у лиц, получающих лечение ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II типа. Имеются данные, что ибупрофен также может повышать экспрессию АПФ2. Теоретически, все факторы, усиливающие экспрессию ACE2, могут увеличивать риск инфицирования COVID-19. Однако насколько использование ингибиторов АПФ и сартанов (самых популярных антигипертензивных средств), а также ибупрофена реально влияет на развитие этой инфекции, судить сложно, поскольку четких клинических данных по этому вопросу пока нет. Следует учесть, что больные с артериальной гипертензией и сахарным диабетом, получающие антигипертензивную терапию, — это в основном люди пожилого возраста с серьезным коморбидным фоном и метаболическими нарушениями, которые сами по себе могут быть факторами неблагоприятного прогноза при любой тяжелой инфекции.

Таким образом, в настоящее время нет четких данных, которые позволили бы говорить о существенном риске специфических осложнений при использовании ибупрофена и других НПВП при инфекции COVID-19. Конечно, НПВП могут вызывать ряд класс-специфических осложнений, но прием низких доз этих препаратов в течение короткого времени у лиц без эрозивно-язвенных изменений желудочно-кишечного тракта, очень высокого риска кардиоваскулярных осложнений и значительного нарушения функции почек достаточно безопасен. Однако следует учитывать, что НПВП (как, впрочем, и парацетамол) могут маскировать ряд симптомов инфекции COVID-19 (в частности, лихорадку), что может затруднить своевременную диагностику этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Melville NA, Nainggolan L. Are Warnings Against NSAIDs in COVID-19 Warranted? Доступно по ссылке / Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/926940>
- Минздрав Франции: Ибупрофен может ухудшить состояние при коронавирусе. Доступно по ссылке: <https://ren.tv/news/v-mire/672805-minzdrav-frantsii-ibuprofen-mozhet-ukhudshit-sostoianie-pri-koronaviruse> [French Ministry of Health: Ibuprofen may worsen the condition with coronavirus. Available at: <https://ren.tv/news/v-mire/672805-minzdrav-frantsii-ibuprofen-mozhet-ukhudshit-sostoianie-pri-koronaviruse> (In Russ.)].
- Теслина А. ВОЗ рекомендовала не использовать ибупрофен для облегчения симптомов COVID-19. Доступно по ссылке: <https://medvestnik.ru/content/news/VOZ-rekomendovala-ne-ispolzovat-ibuprofen-dlya-oblegcheniya-simptomov-COVID-19.html> [Teslina A. WHO recommended not using ibuprofen to relieve the symptoms of COVID-19. Available at: <https://medvestnik.ru/content/news/VOZ-rekomendovala-ne-ispolzovat-ibuprofen-dlya-oblegcheniya-simptomov-COVID-19.html> (In Russ.)].
- Ибупрофен или парацетамол? Ученые и врачи рассказали, что лучше принимать при COVID-19. Доступно по ссылке: <https://medportal.ru/mednovosti/news/2020/03/18/055ibuprofen/> [Ibuprofen or paracetamol? Scientists and doctors have said that it is better to take with COVID-19. Available at: <https://medportal.ru/mednovosti/news/2020/03/18/055ibuprofen/> (In Russ.)].
- Доступно по ссылке: <https://twitter.com/WHO/status/1240409217997189128> [Available at: <https://twitter.com/WHO/status/1240409217997189128>].
- Kim SY, Chang YJ, Cho HM, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 21;(9):CD006362. doi: 10.1002/14651858.CD006362.pub4
- Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother*. 2010 Mar;44(3):489–506. doi: 10.1345/aph.1M332. Epub 2010 Feb 11.
- Wong T, Stang AS, Ganshorn H, et al. Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Oct 30;(10):CD009572. doi: 10.1002/14651858.CD009572.pub2
- Jefferies S, Weatherall M, Young P, et al. The effect of antipyretic medications on mortality in critically ill patients with infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Resusc*. 2011 Jun;13(2):125–31.

10. Lee BH, Inui D, Suh GY, et al. Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multi-centered prospective observational study. *Crit Care*. 2012 Feb 28;16(1):R33. doi: 10.1186/cc11211
11. Voiriot G, Philippot Q, Elabbadi A, et al. Risks Related to the Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Community-Acquired Pneumonia in Adult and Pediatric Patients. *J Clin Med*. 2019 Jun 3;8(6). pii: E786. doi: 10.3390/jcm8060786
12. Lanus A, McCarthy D, Voelker M, et al. Short-term acetylsalicylic acid (aspirin) use for pain, fever, or colds — gastrointestinal adverse effects: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Drugs R D*. 2011 Sep 1;11(3):277-88. doi: 10.2165/11593880-000000000-00000
13. Wen YC, Hsiao FY, Chan KA, et al. Acute Respiratory Infection and Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on Risk of Acute Myocardial Infarction: A Nationwide Case-Crossover Study. *J Infect Dis*. 2017 Feb 15;215(4):503-9. doi: 10.1093/infdis/jiw603
14. Kellstein D, Fernandes L. Symptomatic treatment of dengue: should the NSAID contraindication be reconsidered? *Postgrad Med*. 2019 Mar;131(2):109-16. doi: 10.1080/00325481.2019.1561916. Epub 2019 Jan 16.
15. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Доступно по ссылке / Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30116-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30116-8/fulltext)

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

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

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

Резолюция Координационного совета Президиума Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» «Проблемы коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) в ревматологии»

24 апреля 2020 г. на онлайн-площадке Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (АРР) состоялся Координационный совет «Проблемы коронавирусной инфекции 2019 (COVID-19) в ревматологии», посвященный вопросам профилактики, диагностики и лечения новой коронавирусной болезни (COVID-19) у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), в котором приняли участие ведущие ревматологи России. Собрание включило обсуждение следующих вопросов:

- новые клинические и фундаментальные проблемы иммунопатологии заболеваний человека в период пандемии COVID-19;
- практические подходы к профилактике и диагностике COVID-19, которые необходимо принимать во внимание врачам-ревматологам в их клинической практике в процессе взаимодействия с пациентами;
- характеристика клинико-рентгенологических особенностей поражения легких при COVID-19 и РЗ;
- теоретические предпосылки применения «противоревматическая» терапии, включающей нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК), базисные противовоспалительные препараты (БПВП), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и «таргетные» БПВП, и ее влияния на течение COVID-19;
- проект рекомендаций АРР «Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания»;
- вопросы совершенствования оказания медицинской помощи пациентам с РЗ во время пандемии COVID-19.

Председателем Координационного совета стал Президент АРР, главный внештатный специалист Минздрава России, академик РАН Евгений Львович Насонов, который подчеркнул, что данное мероприятие предоставляет возможность переосмыслить опыт, накопленный ревматологами в процессе изучения инфекций и борьбы с ними, выработки и быстрого изменения подходов к оказанию ревматологической помощи в период пандемии, консолидации общих усилий для решения возникших проблем.

В условиях нарастания эпидемического неблагополучия по COVID-2019 перед специалистами здравоохранения были поставлены задачи, связанные не только с быстрой диагностикой и организацией медицинской помощи инфицированным больным, но и с переоценкой приоритетов в условиях ограниченного доступа к плано-

вой терапии хронических заболеваний, переосмыслением дополнительных рисков, с которыми можно столкнуться при назначении иммуносупрессивного лечения и прогнозировании его долгосрочных последствий, профилактики заражения COVID-19, в том числе в медицинских организациях. Уникальный опыт, накопленный в ревматологии в процессе изучения патогенетических механизмов и фармакотерапии ИВРЗ, может иметь важное значение в расшифровке патологических процессов, лежащих в основе потенциально смертельных осложнений COVID-19, и, возможно, будет способствовать совершенствованию методов лечения данного заболевания. Особое внимание в этом отношении привлекает «противоревматическая» терапия, которая имеет разнонаправленное влияние на течение COVID-19. В настоящее время имеются предпосылки для «репозиционирования» некоторых широко применяемых в ревматологии лекарств для лечения данного заболевания и его осложнений.

Подчеркнуто, что на сегодняшний день нет четких доказательств, свидетельствующих о повышении риска инфицирования и возникновения специфических осложнений при использовании НПВП, в частности ибупрофена, при инфекции COVID-19. Тем не менее при использовании НПВП у пациентов с острыми респираторными вирусными заболеваниями следует помнить о возможности развития класс-специфических осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и почек, особенно у пожилых пациентов со множественными коморбидными заболеваниями. Следует учитывать, что прием НПВП и парацетамола может маскировать важные симптомы инфекции и удлинять сроки постановки правильного диагноза.

Обсуждены патогенетические предпосылки применения гидроксихлорохина для профилактики и лечения COVID-19, в частности механизмы противовирусной активности аминохинолиновых препаратов. Обращено внимание, что режим дозирования и продолжительность терапии данными препаратами при COVID-19 не известны. Несмотря на хороший профиль безопасности аминохинолиновых препаратов, необходимо помнить о возможности развития нежелательных лекарственных реакций, в первую очередь нарушения ритма и проводимости сердца, на фоне высоких доз этих препаратов, что диктует необходимость тщательного мониторинга безопасности в процессе терапии.

Тяжелым жизнеугрожающим осложнением COVID-19 является синдром цитокинового шторма. Обсуждаются перспективы применения инновационных методов противовоспалительной терапии (особенно ГИБП),

широко применяемых в ревматологии для лечения тяжелых форм COVID-19, в первую очередь ингибиторов интерлейкина 6 (ИЛ6).

Большое значение для понимания особенностей течения ИВРЗ на фоне инфицирования COVID-19 и выработки правильных решений в отношении тактики терапии ревматического заболевания и инфекции, методов профилактики имеет обобщение опыта ревматологов в рамках сотрудничества в Глобальном ревматологическом альянсе COVID-19, тесно связанном с базой данных Европейской антиревматической лиги (EULAR). Основными задачами регистра являются: изучение ответа организма на вирусную инфекцию и факторов риска развития тяжелых форм заболевания, идентификация факторов генетической предрасположенности, влияющих на риск инфицирования и летальности от COVID-19, разработка оптимальной стратегии применения иммуносупрессивной терапии на фоне COVID-19, изучение исходов инфекции при ИВРЗ, предотвращение дефицита широко используемых для лечения COVID-19 и ИВРЗ «противоревматических» препаратов.

В ходе обсуждения проблем оказания медицинской помощи пациентам с ИВРЗ, возникших во время пандемии COVID-19, было поддержаны основные положения проекта рекомендаций АРР «Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания», включающие ограничение плановой госпитализации, совершенствование лекарственного обеспечения, перспективы применения телемедицины и других методов удаленного консультирования и мониторинга состояния пациентов с ИВРЗ, необходимость более активного внедрения вакцинации в ревматологии.

На основании представленных материалов и последовавшей дискуссии были приняты следующие решения:

- Одобрить Проект рекомендаций АРР «Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания».
- Регулярно обновлять рекомендации при появлении новых данных, касающихся эпидемиологии, клинико-лабораторных проявлений и осложнений COVID-19 при ИВРЗ и возможностей их профилактики и лечения.
- Информировать главного внештатного специалиста Минздрава России по профилю «Ревматология» обо всех случаях инфицирования COVID-19 пациентов с ИВРЗ.
- Принять активное участие в рамках сотрудничества в Глобальном ревматологическом альянсе COVID-19 путем заполнения международного регистра пациентов с ИВРЗ, инфицированных или перенесших COVID-19.
- При мониторинге и лечении пациентов с ИВРЗ принимать во внимание, что все они составляют группу риска в отношении заболевания COVID-19 и неблагоприятного течения болезни, поскольку патология иммунной системы при ИВРЗ и сопутствующие коморбидные заболевания могут утяжелять течение инфекции и увеличивать риск развития синдрома цитокинового шторма.

- Наиболее тщательный мониторинг, в том числе с использованием удаленных методов контроля, проводить у пациентов, составляющих группу высокого риска инфицирования COVID-19 и тяжелого течения инфекции: лица пожилого возраста, пациенты, получающие ГИБП и/или несколько «противоревматических» препаратов, особенно в комбинации с глюкокортикоидами, с высокой активностью заболевания и/или наличием коморбидных заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых, сахарного диабета, хронических заболеваний легких, злокачественных новообразований.
- Рекомендовать продолжить долгосрочное лечение ИВРЗ, в том числе ГИБП, в соответствии с разработанными ранее клиническими рекомендациями.
- Подчеркнута необходимость активного информирования пациентов с ИВРЗ врачом-ревматологом о мерах индивидуальной профилактики возможного заражения и распространения COVID-19.
- Рекомендовано во время пандемии COVID-19 не инициировать терапию стандартными БПВП, ГИБП и «таргетными» БПВП при отсутствии абсолютных показаний, связанных с риском развития urgentных осложнений или необратимого поражения внутренних органов.
- При отсутствии подозрений на наличие коронавирусной инфекции COVID-19 и других противопоказаний рекомендуется выполнить иммунизацию вакциной против пневмококковой инфекции.
- При развитии коронавирусной болезни COVID-19 или при подозрении на наличие инфицирования (клинические симптомы, положительные результаты полимеразной цепной реакции) следует временно прервать лечение «противоревматическими» препаратами (за исключением глюкокортикоидов, гидроксихлорохина и сульфасалазина) до полного купирования симптомов.
- Решение о прекращении или приостановке системной терапии должно приниматься совместно ревматологом и пациентом с учетом имеющихся факторов риска инфицирования COVID-19.
- В условиях пандемии плановые визиты пациентов к ревматологу должны быть ограничены крайней необходимостью и максимальным соблюдением мер безопасности со стороны как пациента, так и персонала медицинской организации.
- На время пандемии следует избегать необязательной госпитализации пациентов в круглосуточный ревматологический стационар. Госпитализация в круглосуточный стационар возможна только по неотложным показаниям, при этом пациенты должны обязательно представить лабораторные данные об отсутствии инфицирования коронавирусной инфекцией.
- С целью разработки единых подходов к оказанию медицинской помощи пациентам с ИВРЗ в условиях пандемии необходимо провести опрос врачей-ревматологов для уточнения их мнения по вопросам лечения ИВРЗ в условиях неблагоприятной эпидемиологической обстановки.

Резолюция Национального мультидисциплинарного научного совета экспертов по теме «Место моноклональных антител к рецептору интерлейкина 6 (Сарилумаб) в лечении пациентов с ревматоидным артритом и коморбидной патологией»

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов. Заболевание характеризуется высокой частотой коморбидных заболеваний, в том числе остеопороза, сахарного диабета (СД), сердечно-сосудистых заболеваний, анемии воспаления, расстройствами тревожно-депрессивного спектра и др.

15 февраля 2020 г. состоялся мультидисциплинарный экспертный совет с участием ведущих специалистов в области лечения РА, а также специалистов-эндокринологов, целью которого было обсуждение оптимальных терапевтических подходов в лечении пациентов с РА, а также определение профиля пациентов, которым показано назначение моноклональных антител к рецепторам интерлейкина 6 (ИЛ6Р), в первую очередь сарилумаба.

В рамках Совета экспертов были сформулированы следующие основные положения, выводы и рекомендации:

1. Сердечно-сосудистые заболевания во многом определяют повышенную смертность пациентов с РА. Риск развития инфаркта миокарда, инсульта, хронической сердечной недостаточности в этой группе сопоставим с таковым при СД 2-го типа и артериальной гипертензии и нарастает с увеличением продолжительности РА. Частота атеросклероза при РА в 3 раза превышает значения в общей популяции. Одним из объяснений высокой кардиоваскулярной коморбидности при РА является высокий уровень ИЛ6. Тем не менее безопасность и эффективность ингибиции ИЛ6Р в отношении снижения кардиоваскулярного риска у пациентов с РА требует дальнейшего изучения, что связано с возможностью развития потенциально «атерогенного» профиля липидов на фоне лечения препаратами этой группы. Тем не менее данные рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и реальной клинической практики свидетельствуют об отсутствии нарастания частоты кардиоваскулярных осложнений на фоне лечения сарилумабом по сравнению с применением других генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), а нарушение липидного профиля хорошо контролируется статинами.

2. Распространенность СД 1-го и 2-го типа у пациентов с РА составляет 2,8 и 16,1% соответственно, что достоверно выше, чем в популяции. Наличие сопутствующего СД ухудшает прогноз РА, приводит к повышению рисков нарушения мозгового кровообращения, развития острого коронарного синдрома, дислипидемии и др. Высокая частота СД у пациентов с РА может объясняться приемом глюкокортикоидов (ГК), провоцирующих нарушение толерантности к глюкозе. Доказано, что повышенный уровень ИЛ6 снижает чувствительность рецепторов к инсулину в печени и жировой ткани. В двух крупных исследованиях сарилумаба (MONARCH и TARGET) продемонстри-

рована высокая эффективность в отношении как симптомов РА, так и снижения уровня гликированного гемоглобина в подгруппе пациентов с СД, что сопоставимо с эффектом ряда сахароснижающих препаратов. Ингибитор фактора некроза опухоли α (ФНО α) адалимумаб не оказывал влияния на уровень гликированного гемоглобина. Показана возможность снижения дозы ГК на фоне применения ингибитора ИЛ6.

3. РА ассоциируется с развитием остеопороза — риск переломов у данных пациентов повышен в 3,5 раза. Известно, что при повышенных уровнях ИЛ6 наблюдаются активация сигнальной системы RANKL/остеопротегерин, стимуляция остеокластогенеза и повышенная резорбция костной ткани. Поэтому свойство ингибиторов ИЛ6 тормозить развитие вторичного остеопороза при РА патогенетически хорошо обосновано. В РКИ MONARCH применение сарилумаба у пациентов с РА способствовало снижению маркеров костной деструкции и остеопороза (остеопротегерина, RANKL). Кроме того, лечение ингибиторами ИЛ6Р способствует увеличению мышечной массы и профилактике саркопении.

4. У многих пациентов с РА наблюдаются аффективные расстройства, в том числе депрессия, что связывают с влиянием ИЛ6 на функционирование оси «гипоталамус—гипофиз—надпочечники». В связи с этим ингибиторы ИЛ6Р являются перспективной группой препаратов, которые в дополнение к основному действию способны контролировать аффективные расстройства у пациентов с РА.

5. ИЛ6 является одним из мощных индукторов синтеза сывороточного амилоидного белка А, вызывающего развитие АА-амилоидоза, в связи с чем ингибиторы ИЛ6Р применяются у пациентов с высоким риском амилоидоза. Было доказано, что данный класс препаратов превосходит ингибиторы ФНО α по влиянию на прогрессирование амилоидоза, скорость нарастания почечной недостаточности, клубочковой фильтрации и уровень протеинурии.

В ходе Совета экспертов были определены следующие профили пациентов с РА и коморбидными заболеваниями, применение у которых ингибиторов ИЛ6Р по сравнению с другими ГИБП может быть наиболее оправданным:

- пациенты с нарушением толерантности к глюкозе и СД 1-го или 2-го типа;
- пациенты с высоким риском развития СД 2-го типа (прием высоких доз ГК, высокий индекс массы тела);
- пациенты с риском развития вторичного остеопороза;
- женщины в постменопаузе с повышенным риском развития постменопаузального остеопороза;
- пациенты с анемией хронического воспаления;
- пациенты с депрессией;
- пациенты с риском развития АА-амилоидоза.

Резолюция Научного совета экспертов по теме «Место натакимаба, нового ингибитора интерлейкина 17А, в терапии анкилозирующего спондилита»

12 марта 2020 г. в Москве состоялся Совет экспертов с участием ведущих специалистов в области лечения спондилоартритов (СПА), целью которого было обсуждение подходов к лечению пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС), в том числе показаний к назначению нового ингибитора интерлейкина 17А (иИЛ17А) — натакимаба.

В рамках Совета экспертов были обсуждены следующие вопросы:

- клинические аспекты аксиального СПА (аксСПА) в российской популяции пациентов;
- результаты 52-недельного применения препарата натакимаб у пациентов с АС в рамках клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA;
- сравнительный анализ международных и российских клинических рекомендаций по ведению пациентов с АС;
- проект наблюдательного пострегистрационного исследования по оценке безопасности и длительности удержания пациентов с АС на терапии натакимабом.

АС является одним из наиболее распространенных иммуновоспалительных ревматических заболеваний, которым страдает 0,1–1,4% населения¹. Особенности этого заболевания, определяющими его медико-социальную значимость, являются поражение преимущественно людей молодого трудоспособного возраста, ранняя инвалидизация и существенное снижение качества жизни пациентов². В последние годы привлечено большое внимание к изучению АС, в том числе к анализу его клинических форм («фенотипов аксСПА») в различных популяциях пациентов, подходам к ранней диагностике и тактике лечения.

Препарат натакимаб — оригинальный иИЛ17А, который разработан и производится на территории России. В 2019 г. препарат был зарегистрирован для лечения пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, а в январе 2020 г. — для терапии при АС. Натакимаб входит в Перечень жизненно необходимых и важных лекарственных препаратов (ЖНВЛП) с 2020 г. В настоящий момент доступны результаты 1 года (52 нед) применения препарата натакимаб у пациентов с АС в рамках клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. Важно отметить, что большинство пациентов, принимающих участие в исследовании, было включено в него в России.

В рамках Совета экспертов были сформулированы следующие основные положения:

- Российская популяция пациентов с аксСПА характеризуется высокой частотой развития перифери-

ческого артрита и коксита, высокой активностью заболевания и выраженными функциональными нарушениями по индексу BASFI (Bath AS Functional Index), потерей трудоспособности у трети больных по причине заболевания.

- На фоне применения натакимаба у пациентов с АС отмечался быстрый терапевтический ответ с достижением 20% и 40% улучшения по критериям ASAS (ASAS20 и ASAS40) на 16-й неделе. Высокая эффективность наблюдается как в популяции пациентов с исходно повышенным уровнем С-реактивного белка (СРБ), так и у лиц с нормальной концентрацией СРБ. При этом существенное снижение данного показателя практически до нормальных значений обнаруживалось уже после первого введения препарата (среднее значение СРБ через 1 нед после введения препарата составило 6,6 мг/л). По данным магнитно-резонансной томографии, площадь активного воспаления в крестцово-подвздошных суставах и позвонках уменьшалась уже на 16-й неделе лечения, при этом положительная динамика нарастала с течением времени.
- Профиль безопасности препарата натакимаб можно охарактеризовать как благоприятный. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями являются лейкопения, нейтропения, а также инфекции верхних дыхательных путей. Несмотря на то что лечение иИЛ17 сопряжено с низким риском развития или реактивации латентной туберкулезной инфекции, выявление двух случаев туберкулеза в рамках 24 нед исследования ASTERA требует дальнейшего наблюдения за его участниками с целью оценки безопасности натакимаба в отношении туберкулезной инфекции.
- Принимая во внимание данные об эффективности терапии натакимабом при активном АС, можно заключить, что своевременное назначение лечения позволит улучшить исходы заболевания как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе.
- В рамках клинических исследований натакимаба была зафиксирована низкая иммуногенность препарата при лечении пациентов с АС (менее 0,5% пациентов), что может способствовать длительному удержанию достигнутого терапевтического эффекта.

Решение Совета экспертов:

1. Рекомендовать включение препарата натакимаб в клинические рекомендации по лечению АС с учетом представленных данных об эффективности препарата в отношении основных проявлений заболевания.

2. Одобрить проведение пострегистрационного исследования с целью изучения безопасности и длительности сохранения эффекта терапии на фоне применения натакимаба при АС в реальной клинической практике.

¹Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. *Научно-практическая ревматология*. 2008;(4):4–13 [Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes SF. Prevalence of rheumatic diseases in adult populations of Russian Federation and USA. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(4):4–13 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-529

²Chorus AM, Miedema HS, Boonen A, van der Linden S. Quality of life and work in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis of working age. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(12):1178–84. doi: 10.1136/ard.2002.004861