

Общероссийская общественная организация
«Ассоциация ревматологов России»



Rheumatology science & practice



ISSN 1995-4484 (Print)
ISSN 1995-4492 (Online)

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2020 (58) 4

**КОРОНАВИРУСНАЯ БОЛЕЗНЬ 2019
(COVID-19) И ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ
РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ:
НА ПЕРЕКРЕСТКЕ ПРОБЛЕМ
ТРОМБОВОСПАЛЕНИЯ И АУТОИММУНИТЕТА**

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ
НЕТАКИМАБА (МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА
К ИНТЕРЛЕЙКИНУ-17),
У ПАЦИЕНТОВ С АКТИВНЫМ
АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ.
РЕЗУЛЬТАТЫ МЕЖДУНАРОДНОГО
МНОГОЦЕНТРОВОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО
ДВОЙНОГО СЛЕПОГО КЛИНИЧЕСКОГО
ИССЛЕДОВАНИЯ III ФАЗЫ BCD-085-5/ASTERA**

**ПРОБЛЕМЫ БОЛИ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ
ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ:
ФОКУС НА БАРИЦИТИНИБ**

**РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ У ПОЖИЛЫХ:
ВЗГЛЯД ПРАКТИЧЕСКОГО РЕВМАТОЛОГА**

Включен в ЖНВЛП и ОНЛС*

современная терапия ревматоидного артрита

ВЫХОДЯ ЗА ПРЕДЕЛЫ СТАНДАРТОВ

Для взрослых пациентов со средне-тяжелым и тяжелым ревматоидным артритом при неэффективности или непереносимости БПВП¹



Статистически значимое улучшение^{2,3}
vs адалимумаб по критериям ACR-20, DAS-28,
SDAI/CDAI, HAQ-DI, ВАШ



Ответ на 1 неделе терапии^{2,3}
с сохранением эффекта до 52 недель
vs плацебо



Улучшение качества жизни пациентов²⁻⁵



Данные о безопасности
при длительном применении⁶
до 7 лет



НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

**ОЛУМИАНТ™ + МТХ доказал статистически значимое
преимущество в сравнении с адалимумаб + МТХ по основным
критериям оценки эффективности в клиническом исследовании²**

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ОЛУМИАНТ™

Регистрационный номер ЛП: 005270 от 20.12.2018

Торговое наименование: Олумиант™

МНН: Барicitиниб

Фармакотерапевтическая группа: селективные иммунодепрессанты. Барicitиниб – селективный и обратимый ингибитор Янус-киназы 1 и 2 (JAK1 и JAK2).

Показания: Лечение активного ревматоидного артрита умеренной или тяжелой степени у взрослых пациентов с непереносимостью или отсутствием адекватного ответа на лечение одним или несколькими базисными противовоспалительными препаратами. Олумиант может применяться в виде монотерапии или в комбинации с метотрексатом.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому вспомогательному веществу препарата, беременность, грудное вскармливание, детский возраст до 18 лет.

С осторожностью: Почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин), печеночная недостаточность (тяжелой степени), возраст старше 75 лет, активные инфекции, снижение числа нейтрофилов ($< 1 \times 10^9 / л$), снижение числа лейкоцитов ($< 0,5 \times 10^9 / л$), снижение гемоглобина ($< 81 / гл$), одновременное применение живых вакцин, пациенты с факторами риска ТГВ/ТЭЛА, комбинация с ГИП или другими ингибиторами Янус-киназы, комбинация с мощными иммунодепрессантами (напр., азатиоприном, такролимусом, циклоспорином).

Способ применения и дозы: Рекомендуемая доза препарата Олумиант составляет 4 мг один раз в сутки. Доза 2 мг

МТХ+метотрексат;

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Олумиант™. 2. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2017;376:652-662. 3. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2017;376:652-662. Supplementary appendix. 4. Taylor PC et al. N Engl J Med. 2017;376:652-Fatigue ref 3. 5. Keystone EC, Taylor PC, Tanaka Y, et al. Ann Rheum Dis. Published online first: August 10 2017. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-211259. Morning joint stiffness, ref 1.

6. Genovese MC et al. Presented at ACR 2019 Abstract THU0078 2.DOF REF-39161. Eli Lilly. 2019

* Комиссия МЗ РФ по формированию перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания

медицинской помощи проголосовала за предложение включить барicitиниб в перечень ЖНВЛП и ОНЛС на 2020 год.

https://static3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachments/000/046/282/original/%D0%9F%D0%A0%D0%9E%D0%A2%D0%9E%D0%9A%D0%9E%D0%9B_19.07.19.PDF?1564044874

Информация для специалистов здравоохранения

один раз в сутки подходит для пациентов в возрасте ≥ 75 лет, а также для пациентов с хронической или рецидивирующей инфекцией в анамнезе, для пациентов с клиренсом креатинина от 30 до 60 мл/мин. Можно рассматривать назначение препарата в дозе 2 мг один раз в сутки пациентам, которые достигли устойчивого контроля активности заболевания.

Побочное действие: Наиболее частыми нежелательными реакциями были повышение ЛПНП (33,6%), инфекции верхних дыхательных путей (14,7%) и тошнота (2,8%). Инфекции: Большинство инфекций были легкой или умеренной степени тяжести. Частота серьезных инфекций при применении препарата Олумиант (1,1%) была сходной с таковой при применении плацебо (1,2%). В группе пациентов, получавших Олумиант, наиболее распространенными серьезными инфекциями были опоясывающий герпес и воспаление подкожной клетчатки.

Передозировка: Разовые дозы до 40 мг и многократные дозы до 20 мг в сутки в течение 10 дней не оказывали токсического воздействия. В случае передозировки рекомендуется следить за наличием у пациента признаков и симптомов нежелательных реакций и проводить симптоматическое лечение.

Форма выпуска: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2 мг, 4 мг.

Срок годности: 24 месяца. Отпускают по рецепту.

Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению.

ООО «ЛЛЛЛЛ ФАРМА» 123112, МОСКВА, ПРЕСНЕНСКАЯ НАБ., Д. 10 ТЕЛ. (495) 258 50 01 ФАКС (495) 258 50 05

PP-BA-RU-0204 24.04.2020

Lilly

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2020;
58(4)

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. Галушко — 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 редколлегии:

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. Тогизбаев — 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

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://mediarpress.net>

Научно-практическая ревматология,
2020;58(4):349–464
© ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
Предпечатная подготовка:
ООО «МедиАр ПРЕСС»
Тел.: (915) 248-54-35
Отпечатано в типографии
«Печатный комбинат»
Тираж — 3000 экз.
Подписано в печать 26.08.2020
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

Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета	353
<i>Насонов Е.Л., Бекетова Т.В., Решетняк Т.М., Лиля А.М., Ананьева Л.П., Лисицина Т.А., Соловьев С.К.</i>	

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Новые классификационные критерии IgG4-связанного заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR)/ Европейской антиревматической лиги (EULAR), 2019 г.	368
<i>Сокол Е.В.</i>	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность и безопасность наталиума, моноклонального антитела к интерлейкину-17А, у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA	376
<i>Мазуров В.И., Гайдукова И.З., Эрдес Ш., Дубинина Т.В., Пристром А.М., Кундер Е.В., Сорока Н.Ф., Кастанаян А.А., Поварова Т.В., Жугрова Е.С., Плассина Т.В., Шестерня П.А., Кропотина Т.В., Антипова О.В., Смолярчук Е.А., Цюпа О.А., Абдулганиева Д.И., Лапшина С.А., Кречикова Д.Г., Гордеев И.Г., Несмеянова О.Б., Тыренко В.В., Иливанова Е.П., Стрелкова А.В., Еремеева А.В.</i>	
Есть ли альтернатива внутримышечным инъекциям диклофенака для контролирования сильной боли? Результаты рандомизированного контролируемого частично слепого исследования ФОРСАЖ.	387
<i>Каратеев А.Е., Погосева Е.Ю., Филатова Е.С., Лиля А.М., Амирджанова В.Н., Нестеренко В.А.</i>	
Оценка краткосрочной динамики общего числа В-лимфоцитов на фоне лечения ритуксимабом больных системной склеродермией	395
<i>Л.П. Ананьева, Л.А. Гарзанова, О.В. Десинова, О.А. Конева, М.Н. Старовойтова, О.Б. Овсянникова, А.П. Алексанкин, С.И. Глухова.</i>	
Особенности поражения аксиального скелета при псориатическом артрите: данные реальной клинической практики	401
<i>Губарь Е.Е., Логинова Е.Ю., Корсакова Ю.Л., Коротаева Т.В., Седунова М.В., Приставский И.Н., Бондарева И.Н., Умнова И.Ф., Глухова С.И., Насонов Е.Л.</i>	
Оценка взаимосвязи иммуновоспалительного процесса с дислипидемией и морфофункциональными параметрами миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне ревматоидного артрита.	407
<i>Анкудинов А.С., Калягин А.Н.</i>	
Материнские и неонатальные исходы беременности при анкилозирующем спондилите.	412
<i>Кричевская О.А., Гандалова З.М., Клименченко Н.И., Дёмина А.Б., Дубинина Т.В.</i>	

ПРОГРЕСС РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

Проблемы боли и качества жизни при ревматоидном артрите: фокус на барицитиниб.	420
<i>Каратеев А.Е.</i>	

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Современные представления о терапии увеитов при иммуновоспалительных заболеваниях.	428
<i>Лисицина Т.А., Алекберова З.С., Давыдова Г.А., Решетняк Т.М., Катаргина Л.А., Насонов Е.Л.</i>	
Нейропсихические нарушения при системной красной волчанке с ювенильным дебютом	437
<i>Каледа М.И., Никишина И.П.</i>	
Иммуноопосредованные нежелательные ревматологические реакции как последствия применения ингибиторов иммунных контрольных точек.	443
<i>Меньшикова И. В., Строгонова В.В.</i>	

ПЯТЫЙ ЕВРАЗИЙСКИЙ КОНГРЕСС РЕВМАТОЛОГОВ

Ревматоидный артрит у пожилых: взгляд практического ревматолога	447
<i>Баймухамедов Ч.</i>	

РЕВМООРТОПЕДИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

Эндопротезирование тазобедренного сустава у больных системной красной волчанкой.	451
<i>Муханов В.В., Попкова Т.В., Макаров М.А.</i>	

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

COVID-19 у пациентки с АНЦА-ассоциированным системным васкулитом, получавшей анти-В-клеточную терапию ритуксимабом	456
<i>Бекетова Т.В., Бланк Л.М., Лиля А.М.</i>	

ИНФОРМАЦИЯ

Резолюция научного Совета экспертов: место наталиума, нового ингибитора ИЛ-17А, в терапии псориатического артрита	463
---	-----

C O N T E N T S

EDITORIAL

- Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases:
at the crossroads of thromboinflammation and autoimmunity.....353
Nasonov E.L., Beketova T.V., Reshetnyak T.M., Lila A.M., Ananieva L.P., Lisitsyna T.A., Soloviev S.K.

INTERNATIONAL AND RUSSIAN GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

- The new 2019 American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR)
classification criteria for IgG4-related disease.....368
Sokol E.V.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Efficacy and safety of anti-IL-17 monoclonal antibody netakimab in patients with ankylosing spondylitis.
Results of phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial BCD-085-5/ASTERA.....376
*Mazurov V.I., Gaidukova I.Z., Erdes S.F., Dubinina T.V., Pristrom A.M., Kunder E.V., Soroka N.F., Kastanayan A.A.,
Povarova T.V., Zhugrova E.S., Plaksina T.V., Shesternya P.A., Kropotina T.V., Antipova O.V., Smolyarchuk E.A.,
Tciupa O.A., Abduganieva D.I., Lapshina S.A., Krechikova D.G., Gordeev I.G., Nesmeyanova O.B., Tyrenko V.V.,
Ilivanova E.P., Strelkova A.V., Ereemeeva A.V.*
- Is there an alternative to Diclofenac i/m injections for rapid relief of severe pain? Results of randomized controlled
and partially blind FORSAGE study.....387
*Karateev A.E., Pogozheva E.Y., Filatova E.S., Lila A.M., Amirdjanova V.N.,
Nesterenko V.A.*
- Short-term B-cell counts monitoring in systemic sclerosis patients treated with Rituximab.....395
*Ananieva L.P., Garzanova L.A., Desinova O.V., Koneva O.A., Starovoytova M.N., Ovsyannikova O.B.,
Aleksankin A.P., Glukhova S.I.*
- Specific features of axial involvement in psoriatic arthritis: data from real clinical practice.....401
*Gubar E.E., Loginova E.Y., Korsakova Y.L., Korotayeva T.V., Glukhova S.I., Sedunova M.V.,
Pristavsky I.N., Bondareva I.N., Umnova I.F., Nasonov E.L.*
- The relationship between immuno-inflammatory process, dyslipidemia and myocardial morphofunctional parameters
in RA patients developing congestive heart failure.....407
Ankudinov A.S., Kalyagin A.N.
- Maternal and neonatal pregnancy outcomes in ankylosing spondylitis.....412
Krichevskaya O.A., Gandaloeva Z.M., Klimenchenko N.I., Dyomina A.B., Dubinina T.V.

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE 21ST CENTURY

- Problems of pain and quality of life in rheumatoid arthritis: focus on baricitinib.....420
Karateev A.E.

REVIEWS AND LECTURES

- Current approaches to treatment of uveitis in immune-mediated inflammatory disease.....428
Lisitsyna T.A., Alekberova Z.S., Davydova G.A., Reshetnyak T.M., Katargina L.A., Nasonov E.L.
- Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus.....437
Kaleda M.I., Nikishina I.P.
- Immune-mediated adverse rheumatic reactions following administration of checkpoint inhibitors.....443
Menshikova I.V., Stroganova V.V.

V EURASIAN CONGRESS OF RHEUMATOLOGISTS

- Elderly-Onset Rheumatoid Arthritis: view of a practicing rheumatologist.....447
Baimukhamedov Ch.

ORTHOPEDIC RHEUMATOLOGY AND REHABILITATION

- Early surgical outcomes after total hip replacement in systemic lupus erythematosus patients.....451
Mukhanov V.V., Makarov S.A., Makarov M.A., Popkova T.V.

CLINICAL OBSERVATION

- COVID-19 in a patient with ANCA-associated systemic vasculitis, receiving anti-B cell therapy (rituximab).....456
Beketova T.V., Blank L.M., Lila A.M.

INFORMATION

- Resolution of the Scientific Council of Experts: "The place of netakimab, a new inhibitor of IL-17A, in the treatment of psoriatic arthritis.....463

V Евразийский Конгресс ревматологов с международным участием в онлайн формате

24 - 26 сентября

В программе мероприятия:

- Пленарные лекции и заседания
- Постерные секции
- Конкурс молодых ученых
- Выставка фармацевтических компаний

Организаторы:



Технический организатор:



Онлайн площадка: <https://rheumatolog.ru>

По вопросам участия в Конгрессе: info@rheumatolog.ru

ВЫ МОЖЕТЕ ИЗМЕНИТЬ

ЖИЗНЬ ВАШИХ ПАЦИЕНТОВ
С ПРЕПАРАТОМ ИЛАРИС®2-7



Иларис® – первый биологический препарат, одобренный в России для лечения болезни Стилла¹

Иларис® применяется в виде подкожных инъекций с удобным режимом дозирования^{1,9}

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ¹:

- **Болезнь Стилла (СИЮА и БСВ)**
- **Аутовоспалительные синдромы (FMF, CAPS, TRAPS, HIDS/MKD)**
- **Подагрический артрит**

ИЛАРИС®
Ингибитор интерлейкина 1-β (канакинумаб 150 мг)

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЛАРИС®

Канакинумаб, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг. РУ: ЛП-001414. **Примечание:** Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата, включая инструкцию по приготовлению раствора.

Показания к применению

Аутовоспалительные синдромы периодической лихорадки у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше: ♦ криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS), включая: - семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS)/семейная холодовая крапивница (HCU); - синдром Мак-Уильяма (MWS); - младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID)/хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA); ♦ Периодический синдром, ассоциированный с рецепторами к фактору некроза опухоли (TRAPS); ♦ Гипер-ИР-синдром/синдром дефицита мевалонат-киназы (HIDS/MKD); ♦ семейная средиземноморская лихорадка (FMF) в монотерапии при наличии противопоказаний к интерферону или в комбинации с колхицином при отсутствии адекватного терапевтического ответа на монотерапию максимально переносимой дозой колхицина. **Активная фаза болезни Стилла, в том числе болезни Стилла взрослых (БСВ) и системного ювенильного идиопатического артрита (СИЮА)** у пациентов от 2 лет и старше при неадекватном ответе на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) с системными кортикостероидными препаратами. Препарат Иларис® можно применять в монотерапии и в комбинации с метотрексатом. **Острый подагрический артрит** с целью лечения частых острых приступов подагрического артрита и предупреждения развития новых приступов при неэффективности, непереносимости или при наличии противопоказаний к применению нестероидных противовоспалительных препаратов и/или колхицина и при невозможности проведения терапии повторными курсами глюкокортикостероидов.

Способ применения и дозы

♦ **CAPS:** тела от 15 кг до 40 кг: 4 мг/кг для пациентов с массой тела ≥7,5 кг. Если при стартовой дозе 150 мг или 2 мг/кг не получен удовлетворительный клинический ответ в течение 7 дней, возможно проведение второй инъекции препарата в дозе 150 мг (при массе тела >40 кг) и 2 мг/кг (при массе тела ≥15 кг и ≤40 кг). В последующем данным пациентам рекомендовано проводить поддерживающую терапию в дозе 300 мг (при массе тела >40 кг) или 4 мг/кг (при массе тела ≥15 кг и ≤40 кг). Если удовлетворительный клинический эффект не наблюдается в течение 7 дней после повышения дозы, возможно проведение третьей инъекции препарата Иларис® в дозе 300 мг (при массе тела >40 кг) или 4 мг/кг (при массе тела ≥15 кг и ≤40 кг). В последующем данным пациентам рекомендовано проводить поддерживающую терапию в дозе 600 мг (при массе тела >40 кг) или 8 мг/кг (при массе тела ≥15 кг и ≤40 кг) с интервалом 8 недель.

Если при стартовой дозе 4 мг/кг удовлетворительный клинический эффект не наблюдается в течение 7 дней после первой инъекции, возможно проведение второй инъекции препарата Иларис® в дозе 4 мг/кг. При достижении в последующем полного клинического ответа данным пациентам рекомендуется поддерживающая терапия препаратом в дозе 8 мг/кг 1 инъекция с интервалом 8 недель.

♦ **TRAPS, HIDS/MKD, FMF:** 150 мг у пациентов с массой тела >40 кг; 2 мг/кг у пациентов с массой тела ≤40 кг в виде п/к инъекций каждые 4 недели. При отсутствии удовлетворительного клинического ответа в течение 7 дней возможно проведение второй инъекции препарата в дозе 150 мг (при массе тела >40 кг) или 2 мг/кг (при массе тела ≤40 кг). В последующем данным пациентам рекомендовано проводить поддерживающую терапию в дозе 300 мг или 4 мг/кг каждые 4 недели в виде п/к инъекций. ♦ **БСВ и СИЮА:** рекомендованная доза у пациентов с массой тела ≥7,5 кг составляет 4 мг/кг (с увеличением до 300 мг) каждые 4 недели в виде п/к инъекций. ♦ **Подагрический артрит** – рекомендованная доза препарата у взрослых составляет 150 мг, препарат вводят п/к однократно во время обострения. Для достижения максимальной эффективности препарат необходимо вводить как можно раньше после начала приступа подагрического артрита. Пациентам с отсутствием терапевтического ответа на первую инъекцию не следует вводить препарат повторно. У пациентов с положительным ответом на терапию препаратом при необходимости продолжения лечения повторное введение препарата возможно не ранее чем через 12 недель после предыдущей инъекции. **Противопоказания:** ♦ Подтвержденная повышенная чувствительность к действующему веществу или другим компонентам препарата в анамнезе. ♦ Острые тяжелые инфекционные заболевания. ♦ Дети младше 2 лет (безопасность и эффективность для указанной категории пациентов изучены недостаточно).

Особые указания

♦ **Инфекции.** С осторожностью применять у пациентов с тяжелыми инфекциями, хроническими инфекциями, рецидивирующими инфекциями в анамнезе или состояниями, предрасполагающими к развитию инфекций. Лечение подагрического артрита, а также пациентов с CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, БСВ и СИЮА не следует начинать и продолжать у пациентов с инфекционными заболеваниями в активной фазе. Препарат не рекомендуется применять одновременно с ингибиторами ФНО в связи с увеличением риска развития тяжелых инфекций. ♦ **Туберкулез и оппортунистические инфекции:** может увеличиваться риск реактивации туберкулеза или других оппортунистических инфекций; до, во время и после лечения следует наблюдать пациента с целью выявления активной или латентной туберкулезной инфекции. В связи с возможностью ложноположительного результата кожной туберкулиновой пробы следует рассмотреть возможность проведения альтернативного метода диагностики туберкулезной инфекции у пациентов с положительным результатом кожной туберкулиновой пробы. При выявлении туберкулезной инфекции лечение препаратом Иларис® не следует начинать или продолжать. ♦ **Злокачественные новообразования:** риск возникновения злокачественных новообразований на фоне применения анти-интерлейкина (ИЛ)-1 неизвестен. ♦ **Аллергические реакции:** как и другие белки, применяемые в форме инъекций, канакинумаб может вызывать реакции гиперчувствительности; об анафилактических или анафилактоидных реакциях не сообщалось. ♦ **Вакцинация:** не следует применять одновременно с живыми вакцинами. ♦ **Нейтропения:** у пациентов с нейтропенией лечение канакинумабом начинать не следует. Перед применением следует определить число нейтрофилов. ♦ **Синдром активации макрофагов у пациентов с БСВ и СИЮА.** Синдром активации макрофагов – известное жизнеугрожающее состояние, которое может развиваться у пациентов с ревматическими заболеваниями, в частности у пациентов с болезнью Стилла и требует интенсивной терапии. Врачу следует внимательно относиться к симптомам инфекции или ухудшению течения заболевания, известным как пусковой механизм для синдрома активации макрофагов. По данным клинических исследований препарат, не увеличивая риск развития синдрома активации макрофагов у пациентов с СИЮА, однако сделать окончательные выводы не представляется возможным.

Беременность, период грудного вскармливания, пациенты и пациентки с сохраненным репродуктивным потенциалом: применение препарата у беременных пациенток или у пациенток, планирующих беременность, возможно только после тщательной оценки отношения польза-риск. Не рекомендовано применение живых вакцин у новорожденного, подвергнутого действию канакинумаба in utero, в течение 16 недель после получения матерью последней дозы канакинумаба до родов. Решение о грудном вскармливании на фоне терапии препаратом следует принимать только после тщательной оценки отношения польза-риск.

Побочное действие

Очень часто: инфекции (например, назофарингит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, тонзиллит, ринит, бронхит, инфекции мочевыводящих путей, инфекционные заболевания уха, гастроэнтерит, фарингит, пневмония, кандидозный вульвовагинит, вирусная инфекция, грипп), головокружение/вертиго, боль в верхней части живота, реакции в месте введения препарата. С полным перечнем нежелательных реакций можно ознакомиться в инструкции по медицинскому применению.

Взаимодействия

Субстраты изоферментов CYP450 с узким терапевтическим индексом: необходим терапевтический контроль эффективности или концентрации действующего вещества при иницировании терапии препаратом Иларис® и при необходимости проводить индивидуальную коррекцию дозы.

Ссылки: 1. Иларис® (канакинумаб), Инструкция по медицинскому применению препарата Иларис® (канакинумаб) ЛП-001414. Доступно на сайте Государственного реестра лекарственных средств, <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Актуально на 01.08.2020; 2. Laskari K, et al. J Rheumatol 2017; 44(1):102–109; 3. Kone-Paul I, et al. Pediatric Rheumatology 2017; 15(Suppl 2):P176; 4. Ozdogan H & Ugurlu S. Expert Rev Clin Immunol 2017; 13(5):393–404; 5. Ruperto N, et al. NEJM 2012; 367(25):2396–2406; 6. Horneff G, et al. PReS 2017; P307; 7. Feist E, et al. Clin Exp Rheumatol 2018; 36(4):668–675; 8. Клинические рекомендации по Юношескому артриту с системным началом, 2016. Доступно на сайте http://rosminzdrav.ru/#/schema/58/doc_b. Актуально на 01.08.2020; 9. Shenoi S, et al. Clin Exp Rheumatol 2018; 36(5):920–928. Иллюстрированные изображения не являются изображениями реальных пациентов.

1303193JLAJAN08.2020

Вместе к новой жизни



СТЕЛАРА® ОБЛАДАЕТ САМЫМ ВЫСОКИМ УРОВНЕМ «ВЫЖИВАЕМОСТИ ТЕРАПИИ» У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ И ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ^{2,3,4,6}

- 75% пациентов продолжают терапию Стеларой спустя 3 года³
- Риск отмены терапии Стеларой по причине ускользания эффекта и возникновения нежелательных явлений минимальный по сравнению с другими ГИБП* (иФНО-а, иИЛ-17)^{2,3,4,6}

«Выживаемость терапии» препарата – комплексный показатель, который определяет эффективность, безопасность и удовлетворенность пациента проводимой терапией^{3,5}.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Стелара®

Перед применением обязательно ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению! Регистрационный номер – ЛП-001104, ЛСР-006465/09. Торговое наименование препарата – Стелара®, Международное непатентованное наименование – устекинумаб. **Лекарственная форма** – раствор для подкожного введения. **Фармакотерапевтическая группа** – иммуносупрессоры, ингибиторы интерлейкина. **Показания к применению.** **Бляшечный псориаз.** Лечение взрослых пациентов и детей от 12 до 18 лет со средней или тяжелой степенью бляшечного псориаза при отсутствии эффекта от лечения или при наличии противопоказаний, или при непереносимости других методов системной терапии или фототерапии. **Псоориатический артрит.** Лечение пациентов старше 18 лет с активным псоориатическим артритом (ПсА) в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом. **Болезнь Крона.** Препарат Стелара® предназначен для: индукции и поддержания клинического ответа, индукции и поддержания клинической ремиссии, достижения бестероидной ремиссии, индукции эндоскопической ремиссии, улучшения связанного со здоровьем качества жизни; у взрослых пациентов с активной болезнью Крона средней или тяжелой степени, у которых: прогрессирование заболевания продолжалось на фоне терапии иммуномодуляторами или кортикостероидами, или была выявлена непереносимость этих препаратов, или наблюдалась зависимость от кортикостероидов, или прогрессирование заболевания продолжалось на фоне терапии одним или несколькими ингибиторами ФНО, или была выявлена непереносимость одного или нескольких ингибиторов ФНО. **Язвенный колит.** Лечение взрослых пациентов с активным язвенным колитом умеренной и тяжелой степени с неадекватным ответом, утратой ответа или непереносимостью стандартной или биологической терапии, или имеющих медицинские противопоказания к проведению такой терапии. **Противопоказания.** Клинически значимая повышенная чувствительность к устекинумабу или любому вспомогательному веществу препарата, детский возраст до 12 лет (по показанию «бляшечный псориаз»), до 18 лет (по показаниям «псоориатический артрит» и «болезнь Крона» и «язвенный колит»), беременность и лактация; серьезные инфекционные заболевания в острой фазе, в том числе туберкулез; злокачественные новообразования. С осторожностью. Хронические или рецидивирующие паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы, злокачественные опухоли в анамнезе, пожилой возраст. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** **Беременность.** В исследованиях на животных не было получено доказательств тератогенности, врожденных дефектов или задержек развития при применении доз, примерно в 45 раз превышающих самую высокую эквивалентную дозу, предназначенную для применения у пациентов с псоориазом. Тем не менее, исследования влияния устекинумаба на репродуктивную функцию и на развитие потомства у животных не всегда прогнозируют реакцию, развивающуюся у человека. Неизвестно, может ли применение препарата Стелара® нанести вред плоду при применении у беременных женщин или повлиять на репродуктивную функцию. Препарат Стелара® * следует применять у беременных женщин только в случае, если ожидаемая польза от применения у матери превышает потенциальный риск для плода. **Период грудного вскармливания.** Выделение препарата Стелара® с грудным молоком наблюдалось у обезьян. Неизвестно, абсорбируется ли препарат Стелара® системно после приема внутрь. Поскольку многие препараты и иммуноглобулины выделяются с грудным молоком у человека и в связи с возможностью возникновения нежелательных явлений у детей, получающих грудное молоко, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания в период приема препарата или об отмене терапии устекинумабом. **Фертильность.** Оценка влияния препарата Стелара® на фертильность человека не проводилась. В исследовании фертильности, проведенном у мышей, не было выявлено неблагоприятных эффектов в отношении фертильности самок. **Способ применения и дозы.** Препарат Стелара® в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» предназначен для подкожных инъекций. **Взрослые пациенты, бляшечный псориаз.** Рекомендуемая доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата. **Коррекция дозы.** Пациентам, у которых клиническая эффективность препарата при применении каждые 12 недель выражена недостаточно, следует увеличить дозу препарата до 90 мг каждые 12 недель. В случае если такой режим дозирования не эффективен, дозу препарата 90 мг следует вводить каждые 8 недель. **Возобновление лечения.** Было показано, что возобновление терапии по схеме: вторая инъекция через 4 недели спустя после первого применения, а затем каждые 12 недель, является эффективным и безопасным. **Псоориатический артрит.** Рекомендуемая доза: 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. **Болезнь Крона и язвенный колит.** Пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом рекомендовано однократное, инициирующее лечение внутривенное введение препарата Стелара® в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий» в дозе, рассчитанной на основании массы тела, с последующим подкожным введением дозы 90 мг через 8 недель (первое подкожное введение) и 1 раз каждые 12 недель в дальнейшем. Подробная информация о внутривенном введении препарата Стелара® указана в инструкции по медицинскому применению препарата Стелара®, концентрат для приготовления раствора для инфузий. Пациенты, у которых через 8 недель после первого подкожного введения не удалось получить достаточный ответ, в это время могут получить вторую подкожную инъекцию. У пациентов с потерей ответа при введении 1 раз в 12 недель положительный результат может быть получен при увеличении частоты введений до 1-го раза в 8 недель. В дальнейшем препарат пациентам можно вводить 1 раз в 8 недель или 1 раз в 12 недель, в зависимости от клинической ситуации. Во время терапии препаратом Стелара® можно продолжать терапию иммуномодуляторами и/или кортикостероидами. Пациентам, у которых удалось добиться ответа на терапию препаратом Стелара®, терапию кортикостероидами можно сократить или отменить, в соответствии со стандартами терапии. При прерывании терапии бляшечного псориаза возобновление не посредством подкожных инъекций каждые 8 недель является безопасным и эффективным. **Дети. Бляшечный псориаз.** Рекомендуемая доза зависит от массы тела пациента. При массе тела менее 60 кг рекомендованная доза составляет 0,75 мг/кг, от 60 кг до 100 кг – 45 мг, при массе тела более 100 кг – 90 мг. Для расчета необходимого объема препарата (мл) для пациентов с массой тела менее 60 кг используется следующая формула: масса тела (кг) × 0,0083 (мл/кг). Рассчитанный объем препарата округляется до сотой доли мл (0,01 мл). Инъекция осуществляется градуированным шприцем вместимостью 1 мл. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. Детям препарат применяется в условиях стационара. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата. **Побочное действие. Инфекции и цитопатии.** Часто: инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, синусит. Нечасто: воспаление подкожной жировой клетчатки, одонтогенные инфекции, опоясывающий лишай, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, вульвовагинальные грибковые инфекции. **Нарушения со стороны психики.** Нечасто: депрессия. Нарушения со стороны нервной системы. Часто: головкружение, головная боль. **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения.** Часто: бронхит, бронхопневмония, пневмония. Часто: опоясывающий лишай. Нечасто: запор, тошнота, рвота. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.** Часто: диарея, тошнота, рвота. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей.** Часто: зуд. Нечасто: акне. **Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани.** Часто: боль в спине, миалгия, артрит. **Общие нарушения и реакции в месте введения препарата.** Часто: усталость, эритема в месте введения, боль в месте введения. Нечасто: реакция в месте введения (в том числе, покраснение, гематома, уплотнение, припухлость и зуд), астенция. **Нарушения со стороны иммунной системы.** Нечасто: реакции гиперчувствительности (в том числе сыпь, крапивница). Редко: серьезные реакции гиперчувствительности (в том числе анафилаксия и ангионевротический отек). **Передозировка.** При однократных внутривенных введениях доз до 6 мг/кг не отмечалось токсичности, ограничивающей дозу. В случае передозировки рекомендуется наблюдать пациента на предмет любых признаков и проявлений нежелательных реакций с целью немедленного начала соответствующей симптоматической терапии. **Особые указания.** Инфекция. Препарат потенциально может увеличивать риск возникновения инфекции и реактивации латентных инфекций. Не следует применять у пациентов с клинически значимой активной инфекцией. Применять с осторожностью у пациентов с хронической инфекцией или рецидивирующей инфекцией в анамнезе. Перед началом терапии препаратом следует обследовать пациентов на наличие туберкулеза. Не применять у пациентов с активным туберкулезом. При развитии серьезной инфекции следует проводить тщательное наблюдение пациента и не применять препарат до разрешения инфекционного процесса. **Злокачественные новообразования.** У некоторых пациентов, получавших препарат в рамках клинических исследований, наблюдалось развитие кожных и нежных злокачественных новообразований. Следует проявлять осторожность при назначении препарата пациентам со злокачественными новообразованиями в анамнезе, а также при рассмотрении возможности продолжения терапии препаратом у пациентов с диагностированными злокачественными новообразованиями. **Реакции гиперчувствительности.** В ходе постмаркетингового наблюдения были зарегистрированы серьезные реакции гиперчувствительности, включая анафилактический и ангионевротический отек. В случае развития анафилактических или других серьезных реакций гиперчувствительности следует начать соответствующую терапию и прекратить применение препарата Стелара®. **Вакцинация.** Не рекомендуется применять живые вирусные или живые бактериальные вакцины одновременно с препаратом Стелара®. **Сопутствующая иммуносупрессивная терапия.** Безопасность и эффективность препарата Стелара® при применении в комбинации с иммунодепрессантами или фототерапией не изучалась в исследованиях у пациентов с псоориазом. В исследованиях у пациентов с псоориатическим артритом одновременное применение метотрексата не влияло на безопасность и эффективность препарата Стелара®. В исследованиях у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом совместное применение препарата Стелара® с иммуномодуляторами (6-меркаптопирином, азатиоприном, метотрексатом) или с кортикостероидами не влияло на безопасность и эффективность препарата Стелара®. Следует проявлять осторожность при рассмотрении возможности одновременного применения иммунодепрессантов и устекинумаба, а также при переходе с терапии другими биологическими препаратами на терапию устекинумабом. **Иммунопаралит.** Безопасность и эффективность применения препарата Стелара® у пациентов, прошедших иммунопаралитическое лечение, не установлена. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.** Исследования не проводились. **Условия отпуска.** Отпускают по рецепту. **Держатель регистрационного удостоверения и организация, принимающая претензии:** ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2. Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57 факс: (495) 755-83-58

* иФНО-а (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт)
ИЛ-17 (секукинумаб, искселкумаб)
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
иФНО-а – ингибиторы фактора некроза опухоли альфа
иИЛ17 – ингибитор интерлейкина 17

1. Электронный ресурс: <https://grls.rosminzdrav.ru/> Дата обращения 27.04.20
2. A. Egeberg et al. Br J Dermatol. 2018 Feb;178(2):509-519. doi: 10.1111/bjd.16102
3. Warren RB, et al. J Invest Dermatol. 2015;135(11):2632-40.
4. Menter A, et al. Eur Acad Dermatol Venerol. 2016;30(7):1148-58
5. Carretero G, et al. J Dermatolog Treat. 2018 Jun; 29(4):334-346
6. Lunder T, et al. Drug survival of biological therapy is showing class effect: updated results from Slovenian National Registry of psoriasis; International Journal of Dermatology. 2019 doi: 10.1111/ijd.14429

Информация для специалистов здравоохранения. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению.

CP-166254

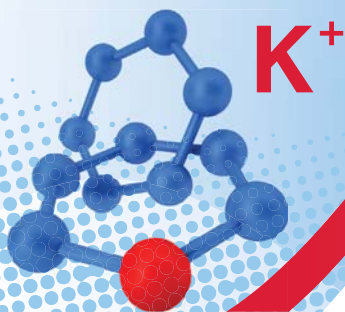
Навстречу мощному эффекту



Диалрапид

Калия диклофенак, саше

Анальгетическое, противовоспалительное,
жаропонижающее средство



ДВОЙНОЕ УСКОРЕНИЕ ПРОТИВ БОЛИ

Диалрапид – это дважды ускоренная сила диклофенака, обеспечивающая эффект, сопоставимый с инъекциями. Препарат выпускается в форме саше для приготовления раствора. Упаковка рассчитана на курс 3 дня в максимальной дозировке для купирования любой острой боли.

dialrapid.ru



Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета

Насонов Е.Л.^{1,2}, Бекетова Т.В.¹, Решетняк Т.М.^{1,3}, Лиля А.М.^{1,3}, Ананьева Л.П.¹, Лисицина Т.А.¹, Соловьев С.К.¹

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

²ФГАОВ 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,

Баррикадная ул., дом 2/1, строение 1

¹VA Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, MOH (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoye shose, 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 20.05.20

Воспаление и свертывание крови составляют основу защиты организма от потенциально патогенных механических и биологических воздействий внешней и внутренней среды. Неконтролируемое воспаление приводит к гиперкоагуляции, подавлению антикоагуляции и нарушению процессов, контролируемых разрешением (resolution) воспаления, а образование «прокоагулянтных» медиаторов (тромбин, тканевой фактор и др.), активация тромбоцитов и клеток эндотелия сосудов (ЭК) поддерживает развитие воспаления. Все это, вместе взятое, составляет основу гетерогенного по своей природе патологического процесса, получившего название «тромбовоспаление» (thromboinflammation), или «иммунотромбоз» (immunothrombosis). В настоящее время «тромбовоспаление» в широком смысле слова рассматривается как универсальный патогенетический механизм многих широко распространенных острых и хронических заболеваний, в том числе иммуновоспалительных (аутоиммунных) ревматических заболеваний (ИВРЗ), нередко осложняющихся тяжелым, необратимым повреждением жизненно важных внутренних органов. Интерес к проблеме тромбовоспаления особенно возрос в период пандемии коронавирусной болезни 2019 (coronavirus disease 2019; COVID-19), связанной с вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2). В настоящее время тяжелый COVID-19 рассматривается как системный «тромбовоспалительный» синдром, получивший предварительное название COVID-19-ассоциированная коагулопатия, проявляющаяся развитием микро- и макрососудистых тромбозов венозного и артериального русла. Обсуждаются общие патогенетические механизмы коагулопатии при COVID-19 и ИВРЗ, связанные с «дисрегуляцией» синтеза «провоспалительных» цитокинов, активацией системы комплемента, гиперпродукцией антифосфолипидных антител (аФЛ), и др. Гипотетически выделяется «аутоиммунный» субтип тромбовоспаления, идентификация генетических факторов (например, гены системы комплемента и др.) которых могут быть связаны с риском развития COVID-19-коагулопатии. Знания, накопленные в ревматологии в отношении механизмов развития тромбовоспаления при ИВРЗ и их фармакотерапии, будут способствовать разработке более эффективной, персонализированной стратегии лечения COVID-19. **Ключевые слова:** тромбовоспаление, COVID-19, иммуновоспалительные ревматические заболевания, коагулопатия.

Для ссылки: Насонов Е.Л., Бекетова Т.В., Решетняк Т.М., Лиля А.М., Ананьева Л.П., Лисицина Т.А., Соловьев С.К. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета. Научно-практическая ревматология 2020;58 (4):353–367.

CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19) AND IMMUNE-MEDIATED INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES: AT THE CROSSROADS OF THROMBOINFLAMMATION AND AUTOIMMUNITY

Nasonov E.L.^{1,2}, Beketova T.V.¹, Reshetnyak T.M.^{1,3}, Lila A.M.^{1,3}, Ananieva L.P.¹, Lisitsyna T.A.¹, Soloviev S.K.¹

Inflammation and coagulation are key basic mechanism of protection against all potentially pathogenic mechanical and biological factors targeting human organism from inner and outer environment. On the other hand, uncontrolled inflammation results in hypercoagulation, inhibition of anticoagulation and alteration of mechanisms responsible for resolution of inflammation, while production of “procoagulant” mediators (thrombin, tissue factor and others), activation of platelets and of vascular endothelial cells maintains inflammation. All factors taken together serve as the basis for a pathological process called thromboinflammation or immunothrombosis. Currently thromboinflammation is considered in the broad sense as a universal pathogenetic mechanism of numerous widespread acute and chronic conditions, including immune-mediated (autoimmune) inflammatory rheumatic diseases, oftentimes complicated by severe irreversible damage to vital organs. Thromboinflammation gained specific attention during COVID-19 (coronavirus disease 2019) pandemic, caused by SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2). COVID-19 is considered currently as systemic thromboinflammation syndrome, manifesting via generalized thrombosis of arterial and venous macro- and microvasculature, termed as COVID-19-coagulopathy. The paper discusses common pathogenetic coagulopathy mechanisms in COVID-19 and immune-mediated (autoimmune) inflammatory rheumatic diseases (IMRDs), associated with overproduction of antiphospholipid antibodies, activation of the complement system, and dis-regulated synthesis of proinflammatory cytokines, etc. Delineating the autoimmune subtype of thromboinflammation, identification of genetic (i.e., genes encoding the complement system and others) and molecular-biologic biomarkers associated with higher occurrence of COVID-19-coagulopathy are the most relevant undertakings for the current practice. Gaining insights into mechanisms of thromboinflammation and converting them into potential pharmacotherapies of IMRDs would facilitate and accelerate the drafting of effective therapeutic strategies for COVID-19.

Key words: thromboinflammation, COVID-19, immune-mediated inflammatory rheumatic diseases, coagulopathy. **For reference:** Nasonov E.L., Beketova T.V., Reshetnyak T.M., Lila A.M., Ananieva L.P., Lisitsyna T.A., Soloviev S.K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated (autoimmune) inflammatory rheumatic diseases: at the crossroads of thromboinflammation and autoimmunity. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2020;58 (4):353–367 (in Russ)

doi: 10.47360/1995-4484-2020-353-367

Воспаление и свертывание крови играют фундаментальную роль в защите организма от потенциально патогенных, механических и биологических воздействий внешней и внутренней среды. В этом ряду инфекции могут индуцировать патологические нарушения этих чрезвычайно сложных и тонко регулируемых процессов, приводя к развитию как тромботических, так и геморрагических осложнений или и тех, и других одновременно [1]. Неконтролируемое воспаление приводит к гиперкоагуляции, подавлению антикоагуляции и нарушению процессов, контролирующих разрешение (resolution) воспаления, а образование «прокоагулянтных» медиаторов (тромбин, тканевой фактор и др.), активация тромбоцитов и эндотелиальных клеток (ЭК) сосудистого русла поддерживают прогрессирование воспаления. Все это, вместе взятое, составляет основу гетерогенного патологического процесса, получившего название «тромбовоспаление» (thromboinflammation), [2, 3] или «иммунотромбоз» (immunothrombosis) [4, 5]. В настоящее время «тромбовоспаление» в широком смысле слова рассматривается как универсальный патогенетический механизм многих широко распространенных острых и хронических болезней человека, в том числе иммуновоспалительных (аутоиммунных) ревматических заболеваний (ИВРЗ), нередко осложняющихся тяжелым необратимым повреждением жизненно важных внутренних органов. Среди ИВРЗ прототипами хронической «тромбовоспалительной» патологии являются болезнь Бехчета [6, 7], системные васкулиты, связанные с синтезом антинейтрофильных цитоплазматических антител (СВ-АНЦА), васкулиты крупных сосудов (гигантоклеточный артериит и болезнь Такаюсу), системная красная волчанка (СКВ) и антифосфолипидный синдром (АФС) [8–11]. К наиболее тяжелым формам тромбовоспаления относятся синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром), тромботическая микроангиопатия (ТМА), включающая тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, гемолизико-уремический синдром (ГУС) и, вероятно, «катастрофический» АФС [11, 12]. Атеротромбоз сосудов также можно рассматривать как своеобразную форму этой патологии, связанной как с «субклиническим» (low-grade) воспалением, так и дислипидемией [13].

Проблема тромбовоспаления является предметом интенсивных клинических и фундаментальных исследований как в направлении расшифровки механизмов этой патологии, так и разработки новых методов антикоагулянтной и противовоспалительной фармакотерапии и подходов к их персонализации. Интерес к ней особенно возрос в период пандемии коронавирусной болезни 2019 (coronavirus disease 2019 – COVID-19), этиологически связанной с вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2) [14–16]. Клинические проявления COVID-19 варьируют от бессимптомного носительства до развития COVID-19 – пневмонии (40%), реже острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и полиорганной недостаточности, которые встречаются примерно у 5–10% пациентов. Развитие при тяжелом COVID-19 микро- и макрососудистого тромбоза венозного и артериального русла позволяет рассматривать его как системный «тромбовоспалительный» синдром, получивший название COVID-19-ассоциированная коагулопатия [17–21]. Это нашло свое отражение в концепции MicroCLOTS (microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome; микрососудистый

COVID-19 легочный сосудистый обструктивный тромбо-воспалительный синдром) как «атипичном проявлении острого респираторного дистресс-синдрома» [22]. COVID-19-ассоциированная коагулопатия характеризуется тремя патогенетически, частично перекрещивающимися патологическими проявлениями: артериальным тромбозом, внутрисосудистым микротромбозом и венозным тромбозом [17, 23–25]. Лабораторным подтверждением коагулопатии при COVID-19 являются увеличение концентрации фибриногена, и особенно Д-димера (продукт распада фибрина), удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), реже тромбоцитопения, в большей или меньшей степени, коррелирующие с неблагоприятным прогнозом [26, 27]. Несмотря на интенсивную тромбопрофилактику, частота тромботических осложнений, чаще венозных, реже артериальных тромбозов, у пациентов с тяжелым COVID-19 достигает 50% [28]. Это существенно выше, чем у пациентов с другими «критическими» состояниями, частота тромбозов, при которых даже в отсутствии тромбопрофилактики, не превышает 20%. Примечательно, что у пациентов с COVID-19 признаки тромбоза сосудов легких сохраняются в течение 3 и более месяцев после выписки из стационара, что свидетельствует о возможности «хронизации» тромбо-воспалительного повреждения легких после завершения острой фазы коронавирусной инфекции. Полагают, что коагулопатия при COVID-19 отличается от коагулопатии потребления, характерной для ДВС-синдрома, который встречается у менее 10% пациентов, а также коагулопатий, развивающихся на фоне других вирусных инфекций [29, 30]. Примечательно, что при морфологическом исследовании легких у пациентов с COVID-19 и ОРДС, наряду с тяжелым повреждением клеток сосудистого эндотелия (ЭК) и альвеолярными микротромбами, отмечено выраженное прорастание новых сосудов с механизмом инвагинального ангиогенеза [31], что отличается от патологии легких, наблюдаемой при других вирусных инфекциях, например, гриппе H1N1.

Патогенетические механизмы COVID-19-ассоциированной коагулопатии определяются сложным взаимодействием между гиперпродукцией «провоспалительных» медиаторов, гипоксией, активацией и повреждением сосудистого эндотелия – эндотелиопатия [17, 19–21, 32], связанного в том числе с прямым цитопатическим действием инфекции SARS-CoV-2 на ЭК [33] (рис). Развитие эндотелиопатии при COVID-19 подтверждается увеличением концентрации биомаркеров активации ЭК и тромбоцитов, в том числе фактора фон Виллебранда (ФВ), тромбо модулина, растворимого (р) Е-селектина, рCD40, ассоциирующихся с тяжелым течением COVID-19 [34]. В развитии ОРДС особое значение придают прогрессирующей гипоксии, вызывающей активацию факторов транскрипции (Erg1 – early growth response gene 1, HIF-1 – hypoxia-inducible factor 1), которая приводит к вазоконстрикции, смещению фенотипа ЭК в сторону «прокоагулянтного» и «провоспалительного». Кульминация патологического процесса при COVID-19, приводящего к развитию коагулопатии [35], – синдром «цитокинового» шторма [36–39], родственной вторичному гемофагоцитарному лимфогистиоцитозу (ГЛГ), синдрому активации макрофагов (САМ) и синдрому «высвобождения цитокинов» на фоне CAR-T-клеточной терапии (Chimeric Antigen Receptor T-Cell) [40, 41] и синдрому «гиперферритинемии» [42, 43]. Основу

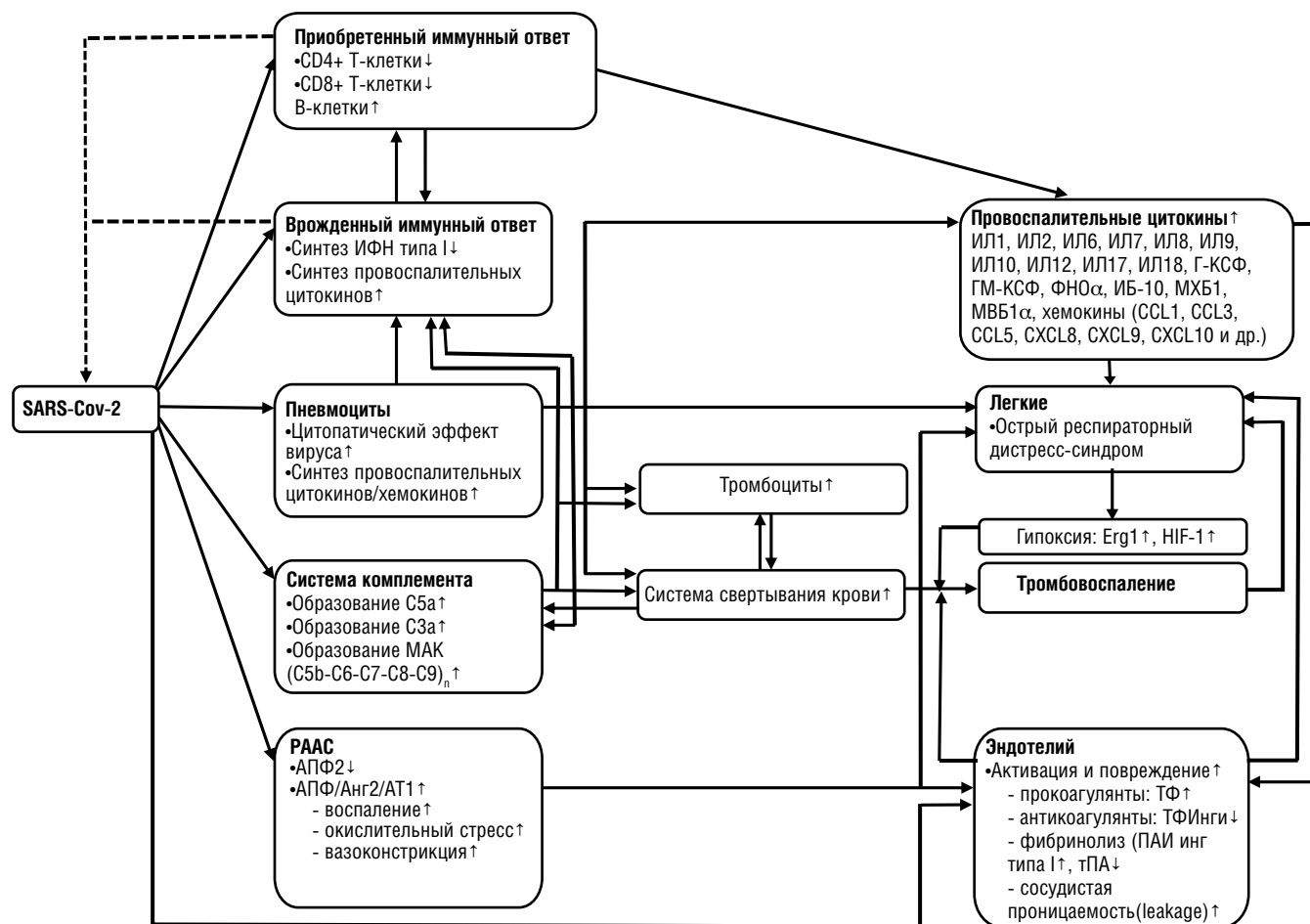


Рис. Патогенез тромбовоспаления при COVID-19 (по VM Henry и соавт. [17] в модификации)

ИЛ – интерлейкин; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; Г-КСФ-гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ГМ-КСФ- гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; ФНО α – фактор некроза опухоли α ; ИБ-10 – ИФН γ -индуцируемый белок 10, ИФН – интерферон; МХБ1 – моноцитарный хемотаксический белок 1; МВБ1 α – макрофагальный воспалительный белок 1 α ; МАК- мембраноатакующий комплекс.

этих патологических состояний 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 [44]. Следует напомнить, что САМ – тяжелое осложнение ИВРЗ у детей и взрослых, включая системный ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), а также болезнь Стилла взрослых и СКВ. Гиперпродукция «провоспалительных» цитокинов, в первую очередь ИЛ1 β / α , ИЛ6, ИЛ8, ИЛ17A и фактора некроза опухоли (ФНО) α , – ведущий механизм гиперкоагуляции, связанный с активацией/повреждением ЭК, высвобождением мультимерного фактора фон Виллебранда (von Willebrand factor – vWF), вызывающего активацию тромбоцитов, высвобождением тканевого фактора (ТФ), фактора VII/VIIa, образованием тромбина, снижением синтеза оксида азота и эндогенных антикоагулянтов (ингибитор ТФ, тромбомодулин, анти-тромбин, белки С и S). Преобладание каких конкретных механизмов определяет развитие условно «специфических» проявлений «легочной внутрисосудистой коагулопатии» при COVID-19 [20, 45], отличающейся от других форм коагулопатий, требует дальнейших исследований.

Определенную специфику тромбовоспалению при COVID-19 придает механизм инфицирования вирусом

SARS-CoV-2, который, используя в качестве ко-рецептора (Р) ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) 2, экспрессирующийся на альвеолярных эпителиальных клетках легких, кардиомиоцитах, энтероцитах, клетках сосудистого эндотелия, некоторых клетках иммунной системы [46], приводит к «дисрегуляции» системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС). В норме АПФ конвертирует ангиотензин I (Анг I) в Анг II, а АПФ2 – Анг II, в Анг1-7. Анг II, связываясь с Анг IIР типа I (АТ1), проявляет «провоспалительные», «прооксидативные», вазоконстрикторные и «профибротические» эффекты, Анг1-7, связываясь с Mas-рецептором, напротив, подавляет воспаление, окислительный стресс и индуцирует вазодилатацию. Полагают, что SARS-CoV-2, вызывая интернализацию АПФ2, способствует избыточному образованию Анг II [47], который, в свою очередь, связываясь с АТ1, стимулирует экспрессию ТФ и PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) ЭК, приводя тем самым к сдвигу равновесия PAI-1/tPA (tissue-type plasminogen activator) в направлении гиперкоагуляции. Снижение базальной экспрессии АПФ2 у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), атеросклеротическим поражением сосудов и сахарным диабетом (СД) соответствует клиническим данным о более тяжелом течении COVID-19 у пациентов с этими заболеваниями [48]. Обсуждаются механизмы «обратной связи» между гиперпродукцией ИЛ6

(один из важнейших медиаторов «цитокинового» шторма при COVID-19) [20] и Анг II, которые заключаются в следующем. Анг II, связываясь с APTI, активирует сигнальный путь JAK-STAT (Janus Kinases – Signal Transducer and Activator of Transcription proteins), регулирующий конечные эффекты ИЛ6 на клетки-мишени [49]. Подавление экспрессии АПФII приводит к усилению синтеза Анг II, в свою очередь, стимулирующего продукцию ИЛ6. При этом Zn^{2+} металлопротеиназа ADAM17 (Disintegrin and Metalloproteinase domain 17), с одной стороны, вызывая высвобождение растворимого ИЛ-6Р в кровяное русло, тем самым инициирует процесс ИЛ6-зависимой «транс-сигнализации», а с другой, расщепляя АПФ2, способствует накоплению «патогенного» Анг II. Учитывая фундаментальное значение ИЛ6 в иммунопатогенезе ревматоидного артрита, других ИВРЗ [50] и COVID-19 [20, 42], эти данные позволяют обсуждать вклад патологической активации системы РААС в развитие этих заболеваний [51, 52].

Другой потенциальный механизм гиперкоагуляции при COVID-19 связан с системой комплемента – важного гуморального компонента врожденного иммунитета против вирусных и бактериальных инфекций, неконтролируемая активация которой рассматривается как одно из ведущих звеньев тромбовоспаления при заболеваниях человека [53–56], так называемых «комplementопатиях» [57]. Напомним, что активация системы комплемента развивается по 3 направлениям: антителозависимый классический путь, лектиновый путь (лектин, связывающий маннозу, mannose-binding lectin, MBL) и альтернативный путь. К основным эффекторным функциям активированных компонентов комплемента относятся опсонизация микроорганизмов (продукты расщепления C3 и C4 компонентов комплемента), поддержание воспаления (C3a и C5a) и лизис клеток-мишеней (мембраноатакующий комплекс C5a-C9). C5a (а также C3a) компоненты комплемента относятся к числу мощных воспалительных медиаторов, индуцирующих синтез «провоспалительных» цитокинов, включая ФНО α , ИЛ1, ИЛ6, и моноцитарного хемоаттрактантного белка (МХБ)-1 гладкомышечными клетками сосудистой стенки. Примечательно, что мутации генов регуляторных белков комплемента с потерей функции (loss of function mutation), ограничивающих их цитотоксические эффекты, или приобретением функции (gain of function mutation), вызывающие резистентность к их ингибиторным эффектам, ассоциируются с развитием ТМА [58]. У пациентов с COVID-19 при аутопсии в ткани легких выявлены массивные отложения C3a, в сыворотке – увеличение концентрации C5a (анафилотоксин) [59], а в микрососудах легких и коже – депозиты C5b-9, C4d и MASP-2 (Mannan-binding lectin serine protease 2) – ключевого белка лектинового пути активации комплемента [60]. Обнаружение активированных плазматических клеток в бронхоальвеолярном лаваже у пациентов с COVID-19-пневмонией может указывать на участие локально образующихся иммунных комплексов, амплифицирующих локальную активацию комплемента в воспаленных тканях [61]. Таким образом, активация комплемента может быть одним из механизмов тромбовоспаления и гиперкоагуляции на фоне инфекции SARS-CoV-2, что сближает COVID-19 с другими тромботическими микроангиопатиями, в том числе развивающимися при СКВ и АФС [11, 62–64].

Напомним, что АФС – симптомокомплекс, включающий рецидивирующие тромбозы (артериальные и/или

венозные), акушерскую патологию, связан с синтезом антифосфолипидных антител (аФЛ), к которым относятся антитела к кардиолипину (аКЛ), волчаночный антикоагулянт (ВА) и антитела к β 2-гликопротеину I (анти- β 2-ГП1). АФС подразделяются на «вторичные», ассоциирующиеся с СКВ, «первичные», не связанные с каким-либо ведущим заболеванием и «катастрофический» АФС [65, 66]. Патогенез АФС определяется синергическим действием аФЛ, различных «протромбогенных» молекул, гиперэкспрессией молекул адгезии, медиаторов воспаления, окислительного стресса и сопровождается активацией широкого спектра внутриклеточных сигнальных путей, ассоциирующихся с нарушением функции ЭК [67]. Процесс тромбообразования при АФС рассматривается в рамках модели «двух ударов» (two-hit), первый из которых (инфекция, курение, дислипидемия, генетические факторы и др.) вызывает нарушение целостности ЭК, а второй опосредуется «тромбогенным» действием самих аФЛ. Катастрофический АФС относится к числу редких (1%), потенциально летальных патологических состояний, характеризуется внутрисосудистым микротромбозом почек, легких, мозга, сердца и кожи, развитие которого наиболее часто наблюдается при первичном АФС [68, 69]. Активация системы комплемента при катастрофическом АФС подтверждена с использованием модифицированного Нам-метода, позволяющего с высокой чувствительностью и специфичностью выявлять генерацию C5b-9, положительные результаты которого имели место у 35,6% пациентов с АФС и у 85% пациентов с катастрофическим АФС [70]. Более того, у 60% пациентов с катастрофическим АФС были обнаружены мутации генов белков, контролирующих активацию системы комплемента, что превосходило частоту этих мутаций при атипичном ГУС.

Данные, касающиеся связи между обнаружением аФЛ и тромботическими нарушениями у пациентов с COVID-19 противоречивы [71–86]. Отметим, что транзиторная гиперпродукция аФЛ, имеет место у 10% здоровых индивидуумов, особенно часто на фоне различных вирусных инфекций [87]. Хотя патогенетическое значение этих антител не доказано, развитие тромбозов отмечено в 116 из 163 описанных в литературе пациентов с вирус индуцированным синтезом аФЛ [88]. В клинических сериях развитие тромботических осложнений при COVID-19 ассоциировалось с гиперпродукцией аФЛ (табл. 1). Заслуживает специального обсуждения проблема так называемого «серонегативного» АФС, проявляющегося разнообразными клиническо-лабораторными проявлениями, не входящими в «критериальные» компоненты диагноза АФС [89]. Некоторые из них, включая поражение ЦНС (судороги, хорея и др.), кожи (сетчатое ливедо, ливедо васкулопатия), диастолическая дисфункция миокарда, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, почечная микроангиопатия, наблюдаются при COVID-19 [90–93]. У пациентов, у которых предполагается развитие «серонегативного» АФС, обнаруживается широкий спектр аФЛ (в том числе не характерного для классического АФС IgA изотипа), реагирующих с «цвиттерионными» (нейтральными) ФЛ (фосфатидилэтанолламин), отрицательно заряженными ФЛ (фосфатидиловая кислота, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол), виментином, протромбином и антикоагулянтными белками (аннексин 5 и 2), а также IgA анти- β 2-ГП1 [89, 94, 95]. Антитела к комплексу «фосфатидилсерин/протромбин» (анти-ФС/ПТ), а также АГ и гиперлипидемия

Таблица 1. COVID-19 и антифосфолипидный синдром

Автор	Пол/ Возраст	аФЛ	Клинические проявления
Zhang и соавт. [71]	M/69	IgA аКЛ, IgG/IgA, анти-β2ГПИ	Множественные церебральные инфаркты
	Ж/65	IgA аКЛ, IgG/IgA анти-β2ГПИ	
	M/69	IgA аКЛ, IgG/IgA анти-β2ГПИ	
Hossri и соавт. [72]	Ж/29	IgM аКЛ, IgG аКЛ	Билатеральные церебральный инфаркт
	M/58	IgM/IgG аКЛ	Периферические артерии
Sung и Anjum [73]	Ж/49	IgG/IgM аКЛ, IgG/IgA/IgM анти-β2ГПИ-; BA+	Тромбоз глубоких вен голеней
Santos и соавт. [74]	M/70	BA, IgG аКЛ	Легочная тромбоэмболия, ишемия нижних конечностей
Beyrouti и соавт. [75]	M/64	IgM аКЛ, IgG/IgM анти-β2ГПИ	Множественные церебральные инфаркты, легочная эмболия, ТГВ
	Ж/53	IgM аКЛ, BA	Множественные церебральные инфаркты
	M/61	BA	Множественные церебральные инфаркты, легочная эмболия
	M/83	BA	Множественные церебральные инфаркты
	M/73	BA	Множественные церебральные инфаркты
Esher и соавт. [76]	M/72	IgM аКЛ, IgM анти-β2ГПИ	ОРДС, ОПН, нарушение психики
Devreese и соавт. [82]	нд	IgG аКЛ, BA	Тромбоз ЦНС
		IgG анти-ПТ/ФС, BA	Тромбоз ЦНС
		IgM аКЛ, IgG анти-β2-ГПИ, IgM анти-β2-ГПИ, BA	нет
		IgG аКЛ	нет
		IgG аКЛ, BA	Тромбоз ЦНС
		IgA аКЛ, IgA анти-β2-ГПИ, BA	нет
		IgG аКЛ, BA	нет
		IgG аКЛ, BA	Тромбоз ЦНС, церебральные инфаркты, ТГВ
		IgG/IgA аКЛ, IgA аКЛ, IgG/IgA анти-β2-ГПИ	нет
		IgA аКЛ, IgA анти-β2-ГПИ, IgM анти-ПТ/ФС, BA	ТГВ
		IgM анти-ПТ/ФС, BA	нет
		IgM анти-ПТ/ФС, BA	нет
Pineton de Chambrun и соавт. [85]	M/48	IgG аКЛ, IgA аКЛ, аФЛ (суммарные)	нет
	Ж/48	IgM аФЛ (суммарные)	Легочная эмболия
	M/58	IgG анти-β2-ГПИ, IgG аФЛ (суммарные)	нет
	M/45	IgG/IgM/IgA аКЛ, IgG/IgM аФЛ (суммарные)	нет
	M/56	IgG/IgM/IgA аКЛ, IgG/IgM аФЛ (суммарные)	Легочная эмболия
	M/41	IgG аКЛ, IgG/IgM аФЛ (суммарные)	нет
	M/39	IgM аКЛ, IgM аФЛ (суммарные)	нет
	M/53	IgG аКЛ, IgG аФЛ (суммарные)	нет
	Ж/49	IgG/IgA аКЛ, IgG/IgM аФЛ (суммарные)	нет
	Ж/55	IgM аКЛ, IgG/IgM аФЛ (суммарные)	Легочная эмболия
	M/40	IgG аКЛ, IgG аФЛ (суммарные)	нет
	M/41	IgG аКЛ, IgG/IgM аФЛ (суммарные)	Легочная эмболия
	M/43	IgG аКЛ, IgG анти-β2-ГПИ, IgG/IgM аФЛ (суммарные)	нет
	M/55	IgG аКЛ, IgG/IgM аФЛ (суммарные)	нет
	M/64	IgA аКЛ, IgA анти-β2-ГПИ, IgM аФЛ (суммарные)	нет
	M/35	IgG аКЛ	нет
	M/39	IgG/M аКЛ, IgG/IgM аФЛ (суммарные)	нет
	Ж/24	IgG/A аКЛ, IgG аФЛ (суммарные)	Легочная эмболия
	M/50	IgG/M аФЛ (суммарные)	нет

Примечание: ТГВ – тромбоз глубоких вен; ПТ – протромбин; ФС – фосфатидилсерин; IgG/IgM аФЛ (суммарные) –анти-ФС, анти-ФЭ, аКЛ, анти-β2-ГПИ.

(ассоциируются с тяжелым течением COVID-19) включены в глобальный счет АФС (global antiphospholipid syndrome score – GAPSS), разработанный для оценки риска рецидивов тромбоза [96]. При COVID-19 пневмонии отмечена связь между обнаружением ВА, снижением сатурации кислородом ($p=0,03$) и увеличением концентрации тропонина ($p=0,0025$) [78], что, однако, не исключает возможность «ложноположительных» результатов при определении ВА у пациентов с высоким уровнем СРБ [97]. D. Bertin и соавт. [79], исследовавшие аФЛ (аКЛ, IgG и IgM анти- β 2-ГП) у 56 пациентов с COVID-19, обнаружили достоверную корреляцию между гиперпродукцией IgG аКЛ и тяжестью заболевания ($OR=8,71$; $p=0,017$). Особый интерес представляют данные M. Xiao и соавт. [77], которые определяли аФЛ (IgG и IgM аКЛ, IgG/IgM/IgA анти- β 2-ГП I, IgG анти- β 2-ГП к домену 1, анти-ФС/ПТ) у 66 пациентов с «тяжелым» COVID-19 и у 13 пациентов с «умеренным» COVID-19. В целом аФЛ (умеренно высокие/высокие титры) были обнаружены у 31 (47%) из 66 пациентов с «тяжелым» COVID-19, а у пациентов с «умеренным» COVID-19 аФЛ отсутствовали. Наиболее частым типом аФЛ были IgA-анти- β 2-ГП (28,8%), реже IgA аКЛ (25,8%) и IgG анти- β 2ГП (18,2%). IgA аКЛ в сочетании с IgA анти- β 2-ГП выявлялись у 22,7% пациентов, а IgA анти- β 2-ГП+IgA аКЛ+IgG анти- β 2-ГП – у 15,2% пациентов. Увеличение концентрации аФЛ отмечено в среднем через 35–39 дней от начала инфекции. При этом одномоментное выявление нескольких типов аФЛ достоверно коррелировало с развитием церебрального инфаркта ($p=0,023$). K.M.J. Devreese и соавт. [82] исследовали аФЛ (ВА, IgG/IgM/IgA аКЛ, IgG/IgM/IgA анти- β 2ГП, анти-ФС/ПТ) у 31 пациента с тяжелым COVID-19. У 16 пациентов были обнаружены ВА, у 2-х – 3-х типа аФЛ («тройная позитивность»), у 1 – 2 типа аФЛ («двойная позитивность»), у 1 – только аКЛ и у 3-х – ВА и IgG аКЛ. Среди 9 пациентов, у которых имели место тромботические нарушения, у 7 пациентов выявляли по крайней мере 1 тип аФЛ. В то же время аФЛ выявлялись у 16 из 22 пациентов, не имевших клинически выраженные тромботические нарушения, причем у 2-х из них была «тройная позитивность» по аФЛ. В исследовании Y Zhang и соавт. [83] аФЛ определяли у 19 пациентов с тяжелым/критическим COVID-19. В целом по группе аФЛ были обнаружены у 10 (52,6%) пациентов, включая IgA аКЛ (у 6), IgG аКЛ (у 2), IgM аКЛ (у 1), IgA анти- β 2-ГП (у 7), IgG анти- β 2-ГП (у 6). Примечательно, что у 4 из 7 пациентов, у которых одновременно определяли несколько типов аФЛ, отмечено развитие церебральных инфарктов, в то время как у аФЛ-негативных пациентов тромботические осложнения отсутствовали. L. M. Amezcua-Gueerra и соавт. [84] обнаружили аФЛ у 12 (57%) из 21 пациента тяжелым/критическим COVID-19, в том числе IgM анти-аннексин V (19%), IgG анти-аннексин V (5%), IgG аКЛ (10%), IgM аКЛ (14%), IgG анти-ФС (10%), IgM анти-ФС (10%), IgG анти-анти- β 2-ГП (5%), у 1 (8%) пациента имела место «тройная позитивность», у 3 (25%), «двойная позитивность» по аФЛ. Обнаружение аФЛ ассоциировалось с увеличением концентрации д-димера, ферритина, СРБ и ИЛ6.

Представляет интерес изучение роли нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps – NETs) в развитии как COVID-19-коагулопатии [98], так и тромботических нарушений при СКВ и АФС [99]. Напомним, что основными компонентами NET являются гистоны, ДНК, нейтрофильные ферменты, кальпротектин и др. Процесс

формирования NETs, получивший название NETosis, индуцируется компонентами бактерий, активированными тромбоцитами, белками системы комплемента, аФЛ и другими аутоантителами, «провоспалительными» цитокинами (ИЛ1, ИЛ8) и др. NETs участвует в развитии венозного и артериального тромбоза, тромботической окклюзии мелких сосудов за счет нескольких механизмов – активации контактного пути свертывания крови (система калликреин-кинин плазмы) посредством электростатических взаимодействий между NET-гистонем и фосфолипидами тромбоцитов, разрушения антитромбина III и ингибитора ТФ NET-нейтрофильными эластазами, индукции синтеза ИЛ1 β . При этом активация тромбоцитов и синтез ИЛ1 β приводит к усилению образования NETs. Увеличение содержания компонентов NETs (свободная ДНК, комплекс ДНК-миелопероксидаза, цитруллинированный гистон H3) в сыворотках пациентов с COVID-19 коррелирует с тяжестью заболевания [100] и развитием тромботических нарушений [101]. С другой стороны, анти- β 2-ГП обладают способностью индуцировать NETs *in vitro*, а наличие аФЛ коррелирует с увеличением уровня компонентов NETs (миелопероксидаза и ДНК) в крови пациентов с АФС [102, 103]. В этой связи очень большой интерес представляют недавно полученные данные Y Zuo и соавт. [86], которые определяли 9 типов аФЛ (IgG/IgM/IgA аКЛ, IgG/IgM/IgA анти- β 2-ГП, IgG/IgM анти-ФС/ПТ) у 172 пациентов с COVID-19. Хотя бы один тип аФЛ был обнаружен у 52% пациентов, в том числе IgM аКЛ (23%), IgG анти-ФС/ПТ (24%), IgM анти-ФС/ПТ (18%). Высокий уровень аФЛ коррелировал с тяжелым течением COVID-19 и образованием NETs. Примечательно, что IgG, изолированные из сывороток пациентов с COVID-19, индуцировала *in vitro* нетоз нормальных нейтрофилов, а введение его мышам, приводило к развитию венозных тромбозов. Это свидетельствует о том, что COVID-19 (как и АФС) ассоциируется с синтезом «патогенных» аФЛ. Таким образом, вопрос о роли аФЛ в развитии варианта COVID-19 коагулопатии, получившей предварительное название «COVID-19-индуцированный АФС-подобный синдром» [77], остается открытым и заслуживает дальнейших исследований в направлении скрининга «атипичных» аФЛ (в первую очередь IgA изотипа), факторов риска рецидивирования тромбозов (в том числе генетических) у пациентов, перенесших эту инфекцию.

Наряду с индукцией синтеза аФЛ, предполагается, что инфекция SARS-CoV-2 может инициировать широкий спектр аутоиммунных нарушений за счет механизмов «молекулярной мимикрии» [104] или дефектов иммунологической толерантности к собственным аутоантигенам у генетически предрасположенных индивидуумов [105]. Имеется определенное сходство иммунных дефектов при COVID-19 и ИВРЗ. Например, прогрессирование COVID-19 и ИВРЗ ассоциируется со снижением уровня естественных киллерных (ЕК)-клеток и СВ8+ цитотоксических Т-клеток в сочетании с увеличением экспрессии NKG2A (маркер функционального «истощения» Т-клеток) на мембране этих клеток [106–108].

По данным метаанализа [109], у пациентов с аутоиммунными заболеваниями наблюдается умеренное увеличение риска тяжелого течения COVID-19 ($OR=1,21$, 95%ДИ 0,58–2,50) [110–112] и летальности ($OR=1,31$, 95%ДИ 0,33–5,20) [113, 114]. У пациентов с COVID-19 описано развитие широкого спектра аутоиммунных заболеваний, включая идиопатическую тромбоцитопеническую

пурпуру [115], аутоиммунную тромбоцитопеническую пурпуру [116], синдром Гийена–Барре [117, 118], аутоиммунную гемолитическую анемию [119], миоцит [120], IgA-васкулит [121], а у детей – педиатрического воспалительного мультисистемного синдрома (paediatric inflammatory multisystemic syndrome – PIMS), который получил название болезнь Кавасаки–COVID-19 [122, 123]. Имеются данные о высокой частоте обнаружения при COVID-19 антинуклеарного фактора (АНФ) и специфических антиядерных антител, таких как SS-B/La, Scl-70, Jo-1, CENP-B, PM-Scl [124], характерных для различных ИВРЗ, включая системную склеродермию (ССД), синдром Шегрена (СШ) и дерматомиозит (ДМ) [125]. Оказалось, что АНФ достоверно чаще выявляется у пациентов с тяжелым течением COVID-19, нуждающихся в пребывании в отделении интенсивной терапии (ОИТ) ($p=0,024$) и проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) ($p=0,031$). В других исследованиях АНФ были обнаружены у 35,6% [126] и у 50% пациентов, в том числе анти-52 kDa Ro/SSA (20%) и анти-60kDa Ro/SSA (25%) [127]. В развитии концепции о патогенетическом значении аутоиммунных нарушений при COVID-19, следует обратить внимание на то, что проявления COVID-19 пневмонии (двустороннее, периферические уплотнения и/или симптом матового стекла) относятся к числу частых рентгенологических признаков патологии легких при ИВРЗ [128, 129], а также интерстициальной пневмонии с аутоиммунными признаками (ИПАП) [130, 131], для которой характерно обнаружение широкого спектра антиядерных антител.

Учитывая фундаментальную роль АПФ2 как рецептора для SARS-CoV-2, определенный интерес представляют данные об обнаружении при ССД аутоантител, распознающих АРТ1, а также рецепторы эндотелина типа 1А [132–135]. По данным экспериментальных исследований эти антитела обладают способностью индуцировать развитие интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) и облитерирующей васкулопатии, синтеза трансформирующего фактора роста (ТФР) β , «провоспалительных» цитокинов (ИЛ8) и реактивных кислородных радикалов. Выявление этих антител в сыворотках пациентов с ССД ассоциируется с легочной артериальной гипертензией и ишемическими дигитальными язвами. Однако в других исследованиях достоверной связи между обнаружением этих антител и клиническим фенотипом ССД не прослеживалось [135].

Проблемы фармакотерапии заболеваний, патогенетически связанных с тромбовоспалением, являются предметом интенсивных исследований. Ряд препаратов, в начале разрабатывавшихся для лечения ИВРЗ, в настоящее время «репозиционированы» для контроля тяжелых осложнений COVID-19, в том числе потенциально связанных с тромбовоспалением [21].

Лечение антикоагулянтами является «золотым стандартом» фармакотерапии как COVID-19 коагулопатии [18, 137], так и АФС [138, 139]. Интересно, что у пациентов с COVID-19 гепарин (и низкомолекулярный гепарин) обладают не только ангиокоагулянтными, но и анти-воспалительными эффектами, например, за счет подавления синтеза ИЛ6 и блокаде активации комплемента [140]. Учитывая данные о массивном отложении фибрина в легких при COVID-19, привлекают внимание предварительные данные об успешном применении рекомбинантного тканевого активатора плазминогена у пациентов с COVID-19, осложненного ОРДС [141].

Обсуждается место 4-аминохинолиновых («антималарийных») препаратов (хлорохин и гидроксихлорохин – ГХ), иммуносупрессивные механизмы действия которых связаны с модуляцией сигнальных путей, регулирующих активацию антигенпрезентирующих клеток (дендритные клетки, моноциты, макрофаги, В-клетки) [142]. Хотя данные об «антивирусных» эффектах аминохинолиновых препаратов в отношении SARS-CoV-2 и их положительном влиянии на прогноз при COVID-19 противоречивы [143, 144], в отдельных исследованиях отмечено снижение летальности пациентов с тяжелым COVID-19, ассоциирующийся с нормализацией концентрации ИЛ6 [145], и увеличение «выживаемости» пациентов при раннем назначении терапии [146]. В связи с этим заслуживают внимания данные об «антикоагулянтном» действии ГХ на модели АФС *in vitro*: отмена активации тромбоцитов и предотвращение потери антикоагулянтных эффектов аннексина V под действием аФЛ [147, 148], нормализацией антикоагулянтных свойств ЭК [149, 150]. В клинических исследованиях продемонстрирован «антитромботические» эффекты ГХ у пациентов с первичным АФС [151] и снижение концентрации ТФ [152]. Учитывая благоприятные «плейотропные» эффекты ГХ (антитромботический, гипогликемический, гиполипидемический), приводящий к снижению риска необратимого повреждения внутренних органов [153], лечение этим препаратом показано всем пациентам СКВ [154]. Все это, вместе взятое, дает основание предположить, что при COVID-19 профилактическое применение ГХ может быть показано в первую очередь у пациентов, у которых имеются клинико-лабораторные проявления коагулопатии, аутоиммунные нарушения (особенно увеличение концентрации аФЛ) и коморбидная патология (атеросклеротическое поражение сосудов, метаболический синдром и др.) [155].

Место терапии глюкокортикоидами (ГК) при COVID-19 до конца не ясно [156, 157]. В ревматологии накоплен огромный позитивный опыт применения ГК для лечения «критических» осложнений ИВРЗ [158, 159], в том числе при катастрофическом АФС [137], что определяется чрезвычайно широким спектром противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектов этих препаратов [158–160], но лимитируется развитием нежелательных лекарственных реакций (НЛР), в первую очередь при использовании ГК в высоких дозах и в течение длительного времени [161]. Потенциально ГК могут блокировать синтез широкого спектра «провоспалительных» медиаторов (в том числе ИЛ-1 α/β , ИЛ6, ИЛ12, ИЛ17, ИФН- γ , ФНО α и др.) [160], увеличение концентрации которых при COVID-19 ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Однако, поскольку лечение ГК при вирусных инфекциях сопровождается с нарастанием вирусной нагрузки, иммуносупрессией, приводящей к увеличению риска интеркуррентных инфекций, развитием остеонекроза, метаболических и психических расстройств и увеличением летальности, применение ГК до недавнего времени не входило в стандарты лечения ОРДС при COVID-19 [162]. В то же время имеются данные о том, что при COVID-19 назначение метилпреднизолона (1–2 мг/кг в течение 5–7 дней, в/в) приводит к снижению летальности [163, 164], потребности в ИВЛ, длительности пребывания пациентов в стационаре, нормализации концентрации маркеров воспаления (СРБ, ИЛ6) [165]. Совсем недавно были представлены предварительные данные исследования RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY), которые свидетельствуют

об эффективности терапии дексаметазоном (6 мг в день в течение 10 дней) в отношении снижения летальности (в течение 28 дней) у пациентов с COVID-19 ($n=2104$), находящихся на ИВЛ (с 40 до 28%; $p=0,0003$) или нуждающихся в кислородной терапии (с 25 до 20%; $p=0,0021$) по сравнению с контролем ($n=4321$). У пациентов, не нуждающихся в кислородной поддержке, более высокая эффективность дексаметазона, по сравнению с контролем, не отмечена ($p=0,14$) [166].

Как и при тяжелых обострениях иммуновоспалительных заболеваний, сепсисе [167] и катастрофическом АФС [168], имеются данные об эффективности при COVID-19 внутривенного иммуноглобулина (ВИГ) [169–171], обладающего широким спектром иммуномодулирующих, противовирусных и антибактериальных эффектов [167]. Примечательно, что в некоторых препаратах ВИГ обнаружены антитела, перекрестно реагирующие с SARS-CoV-2 [172]. 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 у ВИГ [173].

Перспективное направление в лечении COVID-19 связано с применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), блокирующих активность «провоспалительных» цитокинов [174, 175], компонентов системы комплемента [56] или патологическую активацию клеток иммунной системы.

Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности у пациентов с COVID-19 препарата экулизумаб (Солирис, Alexion, США), представляющего собой гуманизированные моноклональные антитела (мАТ), блокирующие C5a компонент комплемента и образование мембраноатакующего комплекса [176], и нового низкомолекулярного ингибитора C3a семейства компстатинов (AMI-101) [177] у пациентов с COVID-19, осложненным ОРДС. В перспективе привлекает внимание авакопан (CCX168, авасоран), пероральный низкомолекулярный антагонист C5a-рецепторов [178], который продемонстрировал эффективность при ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) системных васкулитах [179]. Накапливаются материалы, свидетельствующие об эффективности экулизумаба при катастрофическом АФС [11, 180].

В спектре «провоспалительных» цитокинов, участвующих в развитии синдрома «цитокинового» шторма при COVID-19, особое значение придают ИЛ6, ингибция которого с использованием моноклональных антител позволяет существенно улучшить прогноз у пациентов [174]. Механизм действия ингибиторов ИЛ6 при COVID-19 может быть связан не только с подавлением ИЛ6-зависимого воспаления, но и гиперкоагуляции [181]. Например, в недавних экспериментальных исследованиях было показано, что блокирование ИЛ6 рецепторов с использованием мАТ ассоциируется с подавлением тромбовоспаления, индуцированного АнгП [182].

Имеются данные о высокой эффективности при COVID-19 ингибиторов другого «провоспалительного» цитокина, ИЛ1 β — анакинры (рекомбинантный антагонист ИЛ1Р) [183–185], и канакинумаба (мАТ к ИЛ1 β) [186]. Примечательно, что, по данным исследования CANTOS (Canakinumab ANti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study), лечение канакинумабом приводит

к снижению риска атеротромботических кардиоваскулярных катастроф у пациентов с ишемической болезнью сердца [187, 188], причем этот эффект в определенной степени связан с подавлением ИЛ1-зависимого синтеза ИЛ6 [189]. Совсем недавно был расшифрован новый механизм, определяющий связь между гиперкоагуляцией и воспалением, который определяется способностью тромбина расщеплять «неактивный» про-ИЛ1 α , генерируя функционально активную «провоспалительную» форму этого цитокина [190]. Все эти данные, хотя и являются предварительными, вносят определенный вклад в расшифровку механизмов развития тромбовоспаления при ИВРЗ и COVID-19. Однако, антитромботические эффекты ингибиторов цитокинов при ИВРЗ до сих пор не изучались.

Один из эффективных методов фармакотерапии ИВРЗ связан с анти-В-клеточной терапией, основанной на использовании мАТ к CD20 молекуле В-клеток (ритуксимаб — РТМ) [191]. Однако до сих пор при COVID-19 применение РТМ не обсуждалось и считалось противопоказанным из-за риска обострения вирусных инфекций. Развитие у пациентов с COVID-19 клинико-лабораторных проявлений аутоиммунной патологии позволяло гипотетически обсуждать перспективы анти-В-клеточной терапии при отдельных субтипах этого заболевания. Теоретическим обоснованием для этого могут быть данные об обнаружении при «тяжелом» COVID-19 иммунных нарушений, отражающих экстрафолликулярный путь активации В-клеток, который характеризуется гиперпродукцией провоспалительных медиаторов (ИЛ6 и ИБ-10) [192]. Примечательно, что «экстрафолликулярная» активация В-клеток играет важную роль в патогенезе СКВ, проявляется выраженной гиперпродукцией аутоантител, чаще выявляется у пациентов афроамериканской расы, для которых характерно тяжелое течение как СКВ, так и COVID-19. Имеются данные о «мягком» течении COVID-19 у пациентов с агаммаглобулинемией [193], а также об эффективности РТМ при ИЗЛ у пациентов с общим переменным иммунодефицитом [194]. В этом контексте привлекают внимание данные о развитии ИЗЛ у пациентов, перенесших COVID-19-пневмонию [195, 196], и эффективности РТМ при ИЗЛ, развивающемся на фоне ССД и других ИВРЗ [197].

Можно надеяться, что знания, накопленные в ревматологии в отношении механизмов тромбовоспаления и фармакотерапии при ИВРЗ на модели АФС, будут способствовать разработке персонализированной стратегии лечения COVID-19 (табл. 2). Особое значение может иметь выделение «аутоиммунного» субтипа тромбовоспаления и идентификация иммунных и генетических биомаркеров (например, гены системы комплемента и др.), которые могут быть связаны с риском развития коагулопатии и «цитокинового» шторма при COVID-19.

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.

Таблица 2. Клинические и лабораторные нарушения и фармакотерапия COVID-19-коагулопатии на фоне синдрома «цитокинового» шторма и катастрофического АФС

Параметры	COVID-19 коагулопатия	Катастрофический АФС
Пол	Чаще мужчины	Чаще женщины
Связь с инфекцией	+++	+
Лихорадка	+++	++ (особенно на фоне инфекции)
Клинические проявления		
Поражение внутренних органов	Легкие (ОРДС): 60–70%. Сердце (миокардит): 20–30%. ЦНС (инсульт, энцефалопатия): описание случаев. Почки (ОПН): 10–30%. Кожа (различные формы ангиита кожи, включая ливедо, ангиит, пурпуру, эритематозную сыпь и др.): описание случаев	Легкие (ОРДС, легочные эмболии, альвеолярные геморрагии): 14%. Сердце (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, поражение клапанов): 6%. ЦНС (энцефалопатия, инсульт, судороги, головные боли): 20%. Почки (ОПН, инфаркт): 13%. Кожа (сетчатое ливедо, язвы голени, дигитальная гангрена, пурпура, экхимозы): 11%
Венозный тромбоз	Около 40%	>50%
Артериальный тромбоз	Около 5%	>30%
Микротромбоз	+	+
Мультиорганная недостаточность	+++	++ (7%)
Анемия	+	+ (гемолитическая анемия – 35%)
Лабораторные нарушения		
Лейкопения (преимущественно лимфопения)	++	нд
Тромбоцитопения	+	+ 46% (часто в сочетании с ДВС)
Повышение лактатдегидрогеназы	+	+
Повышение печеночных ферментов	++	++
Гипертриглицеридемия	+	нд
Увеличение СОЭ и СРБ	+++	++
Удлинение время свертывания крови	+	+
Увеличение ферритина (>300 нг/мл)	+++ (300–5000 нг/мл)	+++ (300–5000 нг/мл)
Увеличение Д-димера	++	++
Увеличение фибриногена	+	+/-
Увеличение фактора фон Виллебранда	+	+
Антядерные антитела	+	+ (66%)
Антифосфолипидные антитела	+	+++ (100%)
Увеличение уровня провоспалительных цитокинов	ИЛ1, ИЛ2, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ17, ИЛ18, Г-КСФ, ИБ-10, МХБ1, МВБ1α, хемокины (CCL1, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 и др.).	ИЛ6, ИЛ1β, ФНОα, ИБ-10 (пациенты с первичным АФС)
Активация комплемента	++	++
Нетоз	++	++
Эффективность терапии		
Прямые ангиокоагулянты	++	+++
Глюкокортикоиды	++	+
4-аминохинолиновые препараты	+	+
Внутривенный иммуноглобулин	+	+
Ингибиторы ИЛ6	+	нд
Ингибиторы ИЛ1	+	нд
Ингибиторы ГМ-КСФ	+	нд
Ингибиторы комплемента	+	+
Плазмаферез	+	+

Примечание: ИЛ – интерлейкина; Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; ФНОα – фактор некроза опухоли α; ИБ-10 – ИФНγ-индуцируемый белок 10; МХБ 1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок 1; МВБ1α – макрофагальный воспалительный белок 1α; нд – нет данных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Goeijenbier M, van Wissen M, van de Weg C, Jong E, Gerdes VE, et al. Viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding. *J Med Virol.* 2012; 84(10):1680-96. doi: 10.1002/jmv.23354
- Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood.* 2019; 133(9):906-918. doi: 10.1182/blood-2018-11-882993
- Karbach S, Lagrange J, Wenzel P. Thromboinflammation and Vascular Dysfunction. *Hamostaseologie.* 2019; 39(2):180-187. doi: 10.1055/s-0038-1676130
- Palankar R, Greinacher A. Challenging the concept of immuno-thrombosis. *Blood.* 2019; 133(6):508-509. doi: 10.1182/blood-2018-11-886267
- Frantzeskaki F, Armaganidis A, Orfanos SE. Immunothrombosis in Acute Respiratory Distress Syndrome: Cross Talks between Inflammation and Coagulation. *Respiration.* 2017; 93(3):212-225. doi: 10.1159/000453002
- Becatti M, Emmi G, Bettiol A, Silvestri E, Di Scala G, et al. Behçet's syndrome as a tool to dissect the mechanisms of thrombo-inflammation: clinical and pathogenetic aspects. *Clin Exp Immunol.* 2019; 195(3): 322–333. doi: 10.1111/cei.13243
- Emmi G, Becatti M, Bettiol A, Hatemi G, Prisco D, Fiorillo C. Behçet's Syndrome as a Model of Thrombo-Inflammation: The Role of Neutrophils. *Front Immunol.* 2019; 10:1085. doi:10.3389/fimmu.2019.01085
- Tamaki H, Khasnis A. Venous thromboembolism in systemic autoimmune diseases: A narrative review with emphasis on primary systemic vasculitides. *Vasc Med.* 2015; 20(4):369-76. doi: 10.1177/1358863X15573838
- Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, et al. Thrombosis in vasculitis: from pathogenesis to treatment. *Thromb J.* 2015;13:15. Published 2015 Apr 16. doi:10.1186/s12959-015-0047-z
- Claudel SE, Tucker BM, Kleven DT, Pirkle JL Jr, Murea M. Narrative Review of Hypercoagulability in Small-Vessel Vasculitis. *Kidney Int Rep.* 2020;5(5):586-599. Published 2020 Jan 13. doi:10.1016/j.ekir.2019.12.018
- Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Алекберова ЗС. Тромботическая микроангиопатия в ревматологии: связь тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Терапевтический архив.* 2020;92(5):4-14 [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Alekberova ZS. Thrombotic microangiopathy in rheumatology: the relationship of thrombosis and autoimmunity. *Terapevticheskiy Arkhiv= Therapeutic archive.* 2020;92(5):4-14]. (In Russ.). doi: 10.26442/00403660.2020.05.000697
- Masias C, Vasu S, Cataland SR. None of the above: thrombotic microangiopathy beyond TTP and HUS. *Blood.* 2017; 129(21):2857-2863. doi: 10.1182/blood-2016-11-743104
- Libby L, Loscalzo J, Ridker P, et al. Inflammation, Immunity, and Infection in Atherothrombosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72(17): 2071–2081. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1043
- Mitchell WB. Thromboinflammation in COVID-19 acute lung injury. *Paediatric Respiratory Reviews (IF 2.615):* 2020-06-11. doi: 10.1016/j.prrv.2020.06.004
- Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, et al. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2020 Jun 11: 102597. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102597
- Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. *Научно-практическая ревматология.* 2020; 58(2):123-132 [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a rheumatologist's thoughts. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya= Rheumatology Science and Practice.* 2020; 58(2):123-132. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132
- Henry BM, Vikse J, Benoit S, Favaloro EJ, Lippi G. 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; 507: 167–173. doi: 10.1016/j.cca.2020.04.027
- Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1559-1561. doi:10.1111/jth.14849
- Du F, Liu B, Zhang S. COVID-19: the role of excessive cytokine release and potential ACE2 down-regulation in promoting hypercoagulable state associated with severe illness [published online ahead of print, 2020 Jul 16]. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;1-17. doi:10.1007/s11239-020-02224-2
- McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol.* 2020 May 7 doi: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1
- Merrill JT, Erkan D, Winakur J, James JA. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;1-9. doi:10.1038/s41584-020-0474-5
- Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc.* 2020; 22:95–97
- Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med.* 2020 May 26. doi: 10.1097/CCM.0000000000004458
- Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 May 15: 1–14. doi: 10.1007/s11239-020-02134-
- Joly RS, Siguret V, Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020 May 15 : 1–4. doi: 10.1007/s00134-020-06088-1
- Tian W, Jiang W, Yao J, et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 May 22:10.1002/jmv.26050. doi: 10.1002/jmv.26050
- Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;506:145-148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022
- Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020; 191: 145–147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
- Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18:844–847. doi: 10.1111/jth.14768
- Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1116-1120. doi:10.1515/cclm-2020-0188
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120-128. doi:10.1056/NEJMoa2015432
- Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed [published correction appears in *Nat Rev Immunol.* 2020 Jun 4]. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20(7):389-391. doi:10.1038/s41577-020-0343-0
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020; 395(10234): 1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
- Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.* 2020; 7(8):e575-e582. doi:10.1016/S2352-3026(20)30216-7
- Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(6):e46-e47. doi:10.1016/S2213-2600(20)30216-2
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395(10229):1033-1034. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0

37. Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest.* 2020; 130(5):2202-2205. doi:10.1172/JCI137647
38. Henderson LA, Canna SW, Schuler G, et al. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72(7):1059-1063. doi:10.1002/art.41285
39. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 2020;368(6490):473-474. doi:10.1126/science.abb8925
40. 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
41. England JT, Abdulla A, Biggs CM, et al. Weathering the COVID-19 storm: Lessons from hematologic cytokine syndromes [published online ahead of print, 2020 May 15]. *Blood Rev.* 2020;100707. doi:10.1016/j.blre.2020.100707
42. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity.* 2020;52(6):910-941. doi:10.1016/j.immuni.2020.05.002
43. Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, D'Cruz DP, Shoenfeld Y. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med.* 2013; 11:185. doi: 10.1186/1741-7015-11-185
44. 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;19(7):102573. doi:10.1016/j.autrev.2020.102573
45. Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, et al. COVID19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol.* 2020;189(6):1044-1049. doi:10.1111/bjh.16749
46. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020; 46(4):586-590. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9
47. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res.* 2020; 126(10):1456-1474. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015
48. 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;S0163-4453(20)30234-6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021
49. Catanzaro M, Fagiani F, Racchi M, et al. Immune response in COVID-19: addressing a pharmacological challenge by targeting pathways triggered by SARS-CoV-2. *Signal Transduct Target Ther.* 2020; 5: 84. doi: 10.1038/s41392-020-0191-1
50. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):590-599 [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic disease: achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*= *Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(6):590-599. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
51. Савушкина НМ, Галушко ЕА, Демидова НВ, Гордеев АВ. Ангиотензины и ревматоидный артрит. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):753-759 [Savushkina N.M., Galushko EA, Demidova NV, Gordeev AV. Angiotensins and rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*= *Rheumatology Science and Practice.* 2018; 56(6):753-759. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-753-759
52. Ranjbar R, Shafiee M, Hesari A, et al. The potential therapeutic use of renin-angiotensin system inhibitors in the treatment of inflammatory diseases. *J Cell Physiol.* 2019; 234(3):2277-2295. doi: 10.1002/jcp.27205
53. Noris M, Benigni A, Remuzzi G. The case of complement activation in COVID-19 multiorgan impact. *Kidney Int.* 2020;98(2):314-322. doi:10.1016/j.kint.2020.05.013
54. Campbell CM, Kahwash R. Will Complement Inhibition Be the New Target in Treating COVID-19-Related Systemic Thrombosis?. *Circulation.* 2020;141(22):1739-1741. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047419
55. Song WC, FitzGerald GA. COVID-19, microangiopathy, hemostatic activation, and complement. *J Clin Invest.* 2020;130(8):3950-3953. doi:10.1172/JCI140183
56. Risitano AM, Mastellos DC, Huber-Lang M, et al. Complement as a target in COVID-19? [published correction appears in *Nat Rev Immunol.* 2020 Jul;20(7):448]. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):343-344. doi:10.1038/s41577-020-0320-7
57. Baines AC, Brodsky RA. Complementopathies. *Blood Rev.* 2017; 31(4): 213-223. doi: 10.1016/j.blre.2017.02.003
58. Wong EKS, Kavanagh D. Diseases of complement dysregulation—an overview. *Semin Immunopathol.* 2018; 40(1): 49-64. doi: 10.1007/s00281-017-0663-8
59. 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
60. 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;220:1-13. doi:10.1016/j.trsl.2020.04.007
61. Giani M, Seminati D, Lucchini A, Foti G, Pagni F. Exuberant Plasmocytosis in Bronchoalveolar Lavage Specimen of the First Patient Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation for SARS-CoV-2 in Europe. *J Thorac Oncol.* 2020;15(5):e65-e66. doi:10.1016/j.jtho.2020.03.008
62. Oku K, Nakamura H, Kono M, et al. Complement and thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2016; 15(10):1001-1004. doi:10.1016/j.autrev.2016.07.020
63. Blom AM. The complement system as a potential therapeutic target in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2017; 13(9):538-547. doi: 10.1038/nrrheum.2017.125
64. Kotzen ES, Roy S, Jain K. Antiphospholipid Syndrome Nephropathy and Other Thrombotic Microangiopathies Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019; 26(5):376-386. doi: 10.1053/j.ackd.2019.08.012
65. Насонов ЕЛ. Антифосфолипидный синдром. Москва: Литтерра; 2004. 424 с. [Nasonov EL. Antifosfolipidnyi sindrom (Antiphospholipid syndrome). Moscow: Litterra; 2004. 424 p. (In Russ.)]
66. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med.* 2018; 378(21):2010-2021. doi: 10.1056/NEJMr1705454.
67. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol.* 2011; 7(6):330-339. doi:10.1038/nrrheum.2011.52
68. Espinosa G, Rodríguez-Pintó I, Gomez-Puerta JA, Pons-Estel G, Cervera R; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS) Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Relapsing catastrophic antiphospholipid syndrome potential role of microangiopathic hemolytic anemia in disease relapses. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;42(4):417-23. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.05.005
69. Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Espinosa G. The diagnosis and clinical management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2018;92:1-11. doi: 10.1016/j.jaut.2018.05.007
70. Chaturvedi S, Braunstein EM, Yuan X, et al. Complement activity and complement regulatory gene mutations are associated with thrombosis in APS and CAPS. *Blood.* 2019;135(4):239-251. doi: 10.1182/blood.2019003863
71. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):e38. doi:10.1056/NEJMc2007575
72. Hossri S, Shadi M, Hamarsha Z, Schneider R, El-Sayegh D. Clinically significant anticardiolipin antibodies associated with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 29]. *J Crit Care.* 2020;59:32-34. doi:10.1016/j.jccr.2020.05.017

73. Sung J, Anjum S. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Associated With Antiphospholipid Antibodies and Four-Extremity Deep Vein Thrombosis in a Previously Healthy Female. *Cureus*. 2020;12(6):e8408. Published 2020 Jun 2. doi:10.7759/cureus.8408
74. Sieiro Santos C, Nogal Arias C, Moriano Morales C, Ballesteros Pomar M, Diez Alvarez E, Perez Sandoval T. Antiphospholipid antibodies in patient with acute lower member ischemia and pulmonary thromboembolism as a result of infection by SARS-CoV2. *Clin Rheumatol*. 2020;39(7):2105-2106. doi:10.1007/s10067-020-05194-1
75. Beyrouiti R, Adams ME, Benjamin L, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(8):889-891. doi:10.1136/jnnp-2020-323586
76. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res*. 2020;190:62. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.014
77. Xiao M, Zhang Y, Zhang S, et al. Brief Report: Anti-phospholipid antibodies in critically ill patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Arthritis Rheumatol*. 2020;10.1002/art.41425. doi:10.1002/art.41425
78. Harzallah I, Debliquis A, Drénou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):2064-2065. doi:10.1111/jth.14867
79. Bertin D, Brodovitch A, Beziane A, et al. Anti-cardiolipin IgG autoantibodies are an independent risk factor of COVID-19 severity [published online ahead of print, 2020 Jun 21]. *Arthritis Rheumatol*. 2020;10.1002/art.41409. doi:10.1002/art.41409
80. Previtali G, Seghezzi M, Moiola V, et al. The pathogenesis of thromboembolic disease in COVID-19 patients: could be catastrophic antiphospholipid syndrome? *medRxiv* 2020.04.30.20086397. doi: 10.1101/2020.04.30.20086397
81. Connell NT, Battinelli EM, Connors JM. Coagulopathy of COVID-19 and antiphospholipid antibodies [published online ahead of print, 2020 May 7]. *J Thromb Haemost*. 2020;10.1111/jth.14893. doi:10.1111/jth.14893
82. Devreese KMJ, Linskens EA, Benoit D, Peperstraete H. Antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19: A relevant observation?. *J Thromb Haemost*. 2020;10.1111/jth.14994. doi:10.1111/jth.14994
83. Zhang Y, Cao W, Jiang W, et al. Profile of natural anticoagulant, coagulant factor and anti-phospholipid antibody in critically ill COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2020; 1-7. doi:10.1007/s12399-020-02182-9
84. Amezcua-Guerra LM, Rojas-Velasco G, Brianza-Padilla M, et al. Presence of antiphospholipid antibodies in COVID-19: case series study. *Ann Rheum Dis*. 2020; doi:10.1136/annrheumdis-2020-218100
85. Pineton de Chambrun M, Frere C, Miyara M, et al. High frequency of antiphospholipid antibodies in critically ill COVID-19 patients: a link with hypercoagulability? *J Intern Med*. 2020;10.1111/joim.13126. doi:10.1111/joim.13126
86. Zuo Yu, Estes SK, Gandhi AA, et al. Prothrombotic antiphospholipid antibodies in COVID-19. *medRxiv* 2020.06.15.20131607; doi: https://doi.org/10.1101/2020.06.15.20131607
87. Mendoza-Pinto C, García-Carrasco M, Cervera R. Role of Infectious Diseases in the Antiphospholipid Syndrome (Including Its Catastrophic Variant). *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(10):62. doi:10.1007/s11926-018-0773-x
88. Abdel-Wahab N, Talathi S, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Risk of developing antiphospholipid antibodies following viral infection: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2018;27(4):572-583. doi:10.1177/0961203317731532
89. Pignatelli P, Ettore E, Menichelli D, et al. Seronegative antiphospholipid syndrome: refining the value of «non-criteria» antibodies for diagnosis and clinical management. *Haematologica*. 2020;105(3):562-572. doi:10.3324/haematol.2019.221945
90. Tsivgoulis G, Palaiodimos L, Katsanos AH, et al. Neurological manifestations and implications of COVID-19 pandemic. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020;13. doi:10.1177/1756286420932036
91. Lai CC, Ko WC, Lee PI, Jean SS, Hsueh PR. Extra-respiratory manifestations of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(2):106024. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106024
92. Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: Transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(2):700. doi:10.1016/j.jaad.2020.04.018
93. Llamas-Velasco M, Muñoz-Hernández P, Lázaro-González J, et al. Thrombotic occlusive vasculopathy in a skin biopsy from a livedoid lesion of a patient with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 14]. *Br J Dermatol*. 2020;10.1111/bjd.19222. doi:10.1111/bjd.19222
94. Liu T, Gu J, Wan L, et al. “Non-criteria” antiphospholipid antibodies add value to antiphospholipid syndrome diagnoses in a large Chinese cohort. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):33. doi:10.1186/s13075-020-2131-4
95. Mekinian A, Bourrienne MC, Carbillon L, et al. Non-conventional antiphospholipid antibodies in patients with clinical obstetrical APS: Prevalence and treatment efficacy in pregnancies. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(2):232–237. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.05.006
96. Oku K, Amengual O, Atsumi T. Antiphospholipid scoring: significance in diagnosis and prognosis. *Lupus*. 2014; 23(12):1269–1272. doi: 10.1177/0961203314561284
97. Schouwens SME, Delanghe JR, Devreese KMJ. Lupus Anticoagulant (LAC) Testing in Patients With Inflammatory Status: Does C-reactive Protein Interfere With LAC Test Results? *Thromb Res* 2010;125(1):102-4. doi: 10.1016/j.thromres.2009.09.001
98. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med*. 2020; 217(6):e20200652. doi: 10.1084/jem.20200652
99. Bravo-Barrera J, Kourilovitch M, Galarza-Maldonado C. Neutrophil Extracellular Traps, Antiphospholipid Antibodies and Treatment. *Antibodies (Basel)*. 2017; 6: 4. doi: 10.3390/antib6010004
100. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(11):e138999. Published 2020 Jun 4. doi:10.1172/jci.insight.138999
101. Zuo Y, Zuo M, Yalavarthi S, et al. Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19. *medRxiv* 2020.04. doi: 10.1101/2020.04.30.20086736
102. Yalavarthi S, Gould TJ, Rao AN, et al. Release of neutrophil extracellular traps by neutrophils stimulated with antiphospholipid antibodies: a newly identified mechanism of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67(11):2990-3003. doi:10.1002/art.39247
103. Meng H, Yalavarthi S, Kanthi Y, et al. In Vivo Role of Neutrophil Extracellular Traps in Antiphospholipid Antibody-Mediated Venous Thrombosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(3):655-667. doi:10.1002/art.39938
104. Vojdani A, Kharrazian D. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. *Clin Immunol*. 2020;217:108480. doi:10.1016/j.clim.2020.108480
105. Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, Al Thani AA, Almishal RO, Yassine HM. Viruses and Autoimmunity: A Review on the Potential Interaction and Molecular Mechanisms. *Viruses*. 2019; 11(8):762. doi:10.3390/v11080762
106. Zheng M, Gao Y, Wang G, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020; 17(5):533-5. doi: 10.1038/s41423-020-0402-2
107. Zheng HY, Zhang M, Yang CX, 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;17(5):541-543. doi: 10.1038/s41423-020-0401-3
108. Pender MP. CD8+ T-Cell Deficiency, Epstein-Barr Virus Infection, Vitamin D Deficiency, and Steps to Autoimmunity: A Unifying Hypothesis. *Autoimmune Dis*. 2012; 189096. doi: 10.1155/2012/189096
109. Liu M, Gao Y, Zhang Y, Shi S, Chen Y, Tian J. The association between severe or dead COVID-19 and autoimmune diseases: A

- systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(3):e93–e95. doi:10.1016/j.jinf.2020.05.065
110. Wei YY, Wang RR, Zhang DW, et al. Risk factors for severe COVID-19: Evidence from 167 hospitalized patients in Anhui, China. *J Infect.* 2020;81(1):e89–e92. doi:10.1016/j.jinf.2020.04.010
 111. Du RH, Liu LM, Yin W, et al. Hospitalization and Critical Care of 109 Decedents with COVID-19 Pneumonia in Wuhan, China. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17(7):839–846. doi:10.1513/AnnalsATS.202003-225OC
 112. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL. Characterization and Clinical Course of 1000 Patients with COVID-19 in New York: retrospective case series. *medRxiv.* 2020;2020.04.20.20072116
 113. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study [published correction appears in *BMJ.* 2020 Mar 31;368:m1295]. *BMJ.* 2020;368:m1091. Published 2020 Mar 26. doi:10.1136/bmj.m1091
 114. Wang L, He W, Yu X. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect.* 2020;80(6):639–645. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.019
 115. Zulfiqar AA, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, Andres E. Immune thrombocytopenic purpura in a patient with Covid-19. *N. Engl. J Med.* 2020; 382, e43. doi: 10.1056/NEJMc2010472
 116. Albiol N, Awol R, Martino R. Autoimmune thrombotic thrombocytopenic putpura (TTP) associated with COVID-19. *Ann Hematol.* 2020, 28 May, <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04097-0>
 117. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;382(26):2574–2576. doi:10.1056/NEJMc2009191
 118. Dalakas MC. Guillain-Barré syndrome: The first documented COVID-19-triggered autoimmune neurologic disease: More to come with myositis in the offspring. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7(5):e781. doi: 10.1212/NXI.0000000000000781
 119. Lazarian G, Quinquenel A, Bellal M, et al. Autoimmune haemolytic anaemia associated with COVID-19 infection. *Br J Haematol.* 2020;190(1):29–31. doi:10.1111/bjh.16794
 120. Beydon M, Chevalier K, Al Tabaa O, et al. Myositis as a manifestation of SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis.* 2020. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217573.
 121. Allez M, Denis B, Bouaziz J-D, et al. Covid-19 related IgA vasculitis. *Arthritis Rheum* 2020. doi:10.1002/ART.41428
 122. Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(8):453–454. doi:10.1038/s41577-020-0367-5
 123. Galeotti C, Bayry J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(8):413–414. doi:10.1038/s41584-020-0448-7
 124. Gagiannis D, Steinestel J, Hackenbroch C, et al. COVID-19-induced acute respiratory failure: an exacerbation of organ-specific autoimmunity? *medRxiv* 2020.04.27.20077180; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.27.20077180>
 125. Didier K, Bolko L, Giusti D, et al. Autoantibodies Associated With Connective Tissue Diseases: What Meaning for Clinicians? *Front Immunol.* 2018;9:541. doi: 10.3389/fimmu.2018.00541
 126. Gazzaruso C, Carlo Stella N, Mariani G, et al. High prevalence of antinuclear antibodies and lupus anticoagulant in patients hospitalized for SARS-CoV2 pneumonia. *Clin Rheumatol.* 2020;39(7):2095–2097. doi:10.1007/s10067-020-05180-7
 127. Zhou Y, Han T, Chen J, et al. Clinical and Autoimmune Characteristics of Severe and Critical Cases of COVID-19. *Clin Transl Sci.* 2020;10.1111/cts.12805. doi:10.1111/cts.12805
 128. Atzeni F, Gerardi MC, Barilaro G, et al. Interstitial lung disease in systemic autoimmune rheumatic diseases: a comprehensive review. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(1):69–82. doi: 10.1080/1744666X.2018.1411190
 129. Mira-Avendano I, Abril A, Burger CD, et al. Interstitial Lung Disease and Other Pulmonary Manifestations in Connective Tissue Diseases. *Mayo Clin Proc.* 2019; 94(2):309–325. doi:10.1016/j.mayocp.2018.09.002
 130. Акулкина ЛА, Бровко МЮ, Шоломова ВИ, Янакаева АШ, Моисеев СВ. Интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками (ИПАП): мультидисциплинарный диагноз в пульмонологии и ревматологии. *Клиническая фармакология и терапия.* 2018;18 (27):5–10 [Akulkina LA, Brovko MY, Sholomova VI, Yanakayeva AS, Moiseev SV. Interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAP): a multidisciplinary diagnosis in pulmonology and rheumatology. *Klinicheskaya farmakologiya I terapiya*=Clinical Pharmacology and Therapy Journal. 2018;18 (27):5–10 (in Russ)]
 131. Graney BA, Fischer A. Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features. *Ann Am Thorac Soc.* 2019; 16(5): 525–533. doi: 10.1513/AnnalsATS.201808-565CME.
 132. Riemekasten G, Cabral-Marques O. Antibodies against angiotensin II type 1 receptor (AT1R) and endothelin receptor type A (ETAR) in systemic sclerosis (SSc)-response. *Autoimmun Rev.* 2016; 15(9):935. doi: 10.1016/j.autrev.2016.04.004
 133. Becker MO, Kill A, Kutsche M, et al. Vascular Receptor Autoantibodies in Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Systemic Sclerosis. *Amer J Resp Crit Care Med* 2014; 190(7), 808–817. 10.1164/rccm.201403-0442OC
 134. Avouac J, Riemekasten G, Meune C, et al. Autoantibodies against Endothelin 1 Type A Receptor Are Strong Predictors of Digital Ulcers in Systemic Sclerosis. *J Rheum* 2014; 42(10), 1801–1807. doi: 10.3899/jrheum.150061
 135. Kill A, Tabeling C, Undeutsch R, et al. Autoantibodies to angiotensin and endothelin receptors in systemic sclerosis induce cellular and systemic events associated with disease pathogenesis. *Arthritis Res Ther* 2014; 16(1), R29. doi: 10.1186/ar4457
 136. İlgen U, Yayla ME, Düzgün N. Anti-angiotensin II type 1 receptor autoantibodies (AT1R-AAAs) in patients with systemic sclerosis: lack of association with disease manifestations. *Rheumatol Int.* 2017; 37(4):593–598. doi: 10.1007/s00296-016-3639-4
 137. Bikkeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950–2973. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031
 138. Unlu O, Erkan D. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: Candidate Therapies for a Potentially Lethal Disease. *Annu Rev Med.* 2017;68:287–296. doi: 10.1146/annurev-med-042915-102529
 139. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Tincani A, Ward MM. Management of thrombotic and obstetric antiphospholipid syndrome: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *RMD Open.* 2019;5(1):e000924. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000924
 140. Shi C, Wang C, Wang H, et al. The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe COVID-19 patients: a retrospective clinical study. *medRxiv.* 2020.03.28.20046144; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.28.20046144>
 141. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): A case series. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1752–1755. doi:10.1111/jth.14828
 142. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(3):155–66. doi: 10.1038/s41584-020-0372-x
 143. Meyerowitz EA, Vannier AGL, Friesen MGN, et al. Rethinking the role of hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19. *FASEB J.* 2020; 34(5):6027–6037. doi: 10.1096/fj.202000919
 144. Sarma P, Kaur H, Kumar H, et al. Virological and clinical cure in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020; 92(7):776–785. doi: 10.1002/jmv.25898

145. Yu B, Li C, Chen P, et al. Low dose of hydroxychloroquine reduces fatality of critically ill patients with COVID-19. *Sci China Life Sci.* 2020 May 15;1-7. doi: 10.1007/s11427-020-1732-2
146. Membrillo de Novales FJ, Ramírez-Olivencia G, Estébanez M, Early Hydroxychloroquine Is Associated with an Increase of Survival in COVID-19 Patients: An Observational Study. 2020, 2020050057. doi: 10.20944/preprints202005.0057.v1
147. Espinola RG, Pierangeli SS, Gharavi AE, Harris EN, Ghara AE. Hydroxychloroquine reverses platelet activation induced by human IgG antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost.* 2002; 87: 518–522
148. Rand JH, Wu X-X, Quinn AS, et al. Hydroxychloroquine protects the annexin A5 anticoagulant shield from disruption by antiphospholipid antibodies: evidence for a novel effect for an old antimalarial drug. *Blood.* 2010; 115: 2292–2299. doi: 10.1182/blood-2009-04-213520
149. Urbanski G, Caillon A, Poli C, et al. Hydroxychloroquine partially prevents endothelial dysfunction induced by anti-beta-2-GPI antibodies in an in vivo mouse model of antiphospholipid syndrome. *PLoS One.* 2018; 13(11): e0206814. doi: 10.1371/journal.pone.0206814
150. Miranda S, Billoir P, Damian L, et al. Hydroxychloroquine reverses the prothrombotic state in a mouse model of antiphospholipid syndrome: Role of reduced inflammation and endothelial dysfunction. *PLoS One.* 2019; 14(3): e0212614. doi: 10.1371/journal.pone.0212614
151. Schmidt-Tanguy A, Voswinkel J, Henrion D, et al. Antithrombotic effects of hydroxychloroquine in primary antiphospholipid syndrome patients. *J Thromb Haemost.* 2013;11: 1927–1929. doi: 10.1111/jth.12363
152. Schreiber K, Breen K, Parmar K, Rand JH, Wu XX, Hunt BJ. The effect of hydroxychloroquine on haemostasis, complement, inflammation and angiogenesis in patients with antiphospholipid antibodies. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(1):120–124. doi:10.1093/rheumatology/kex378
153. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):20–8. doi: 10.1136/ard.2008.101766
154. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):736–745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
155. Infante M, Ricordi C, Fabbri A. Antihyperglycemic Properties of Hydroxychloroquine in Patients With Diabetes: Risks and Benefits at the Time of COVID-19 Pandemic. *J Diabetes* 2020 May 13;10.1111/1753-0407.13053. doi: 10.1111/1753-0407.13053
156. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020;395:473–475. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2
157. Veronese N, Demurtas J, Yang L, et al. Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Pneumonia: A Systematic Review of the Literature. *Front Med (Lausanne).* 2020 Apr 24;7:170. doi: 10.3389/fmed.2020.00170
158. Strehl C, Ehlers L, Gaber T, Buttgerit F. Glucocorticoids—all-rounders tackling the versatile players of the immune system. *Front Immunol.* 2019;10:1744. doi: 10.3389/fimmu.2019.01744
159. Hardy RS, Raza K, Cooper MS. Therapeutic glucocorticoids: mechanisms of actions in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(3):133–144. doi:10.1038/s41584-020-0371-y
160. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol.* 2017; 17(4):233–247. doi: 10.1038/nri.2017.1
161. Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, et al. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(4):457–65. doi: 10.1517/14740338.2016.1140743
162. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus [nCoV] infection is suspected. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-se-](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-[n-cov]-infection-is-suspected)
- vere-acute-respiratory-infection-when-novelcoronavirus-[n-cov]-infection-is-suspected (accessed 09.02.2020)
163. 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; 180(7):1–11. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
164. Zhou W, Liu Y, Tian D, et al. Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. *Signal Transduct Target Ther.* 2020; 5(1):18. doi:10.1038/s41392-020-0127-9
165. Wang Y, Jiang W, He Q, et al. A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia. *Signal Transduct Target Ther.* 2020; 5(1):57. doi: 10.1038/s41392-020-0158-2
166. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report [published online ahead of print, 2020 Jul 17]. *N Engl J Med.* 2020; 10.1056/NEJMoa2021436. doi:10.1056/NEJMoa2021436
167. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: a review of evidence. *J Allergy Clin Immun.* 2017; 139:S1–46. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.023
168. Tenti S, Chelieschi S, Guidelli GM, Galeazzi M, Fioravanti A. Intravenous immunoglobulins and antiphospholipid syndrome: How, when and why? A review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2016; 15(3):226–35. doi: 10.1016/j.autrev.2015.11.009
169. Prete M, Favoino E, Catacchio G, Racanelli V, Perosa F. SARS-CoV-2 infection complicated by inflammatory syndrome. Could high-dose human immunoglobulin for intravenous use (IVIG) be beneficial?. *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102559. doi:10.1016/j.autrev.2020.102559
170. 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; 81(2):318–356. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.044
171. 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; 7(3):ofaa102. doi:10.1093/ofid/ofaa102
172. 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
173. Rojas M, Rodríguez Y, Monsalve DM, et al. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. *Autoimmun Rev.* 2020; 19(7):102554. doi:10.1016/j.autrev.2020.102554
174. Насонов Е.И. Иммунофармакология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6. Научно-практическая ревматология 2020;58(3):245–261. [Nasonov E.L. Immunopathology and immunopharmacotherapy of coronavirus disease (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
175. 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. *Ecancermedicalscience.* 2020; 14:1022. Published 2020 Mar 27. doi:10.3332/ecancer.2020.1022
176. 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; 24(7):4040–7. doi: 10.26355/eurrev_202004_20875
177. 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; 215:108450. doi:10.1016/j.clim.2020.108450
178. 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 1 clinical study. *PLoS One*. 2016; 11:e0164646. doi: 10.1371/journal.pone.0164646
179. 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
 180. Kello N, Khoury LE, Marder G, Furie R, Zapantis E, Horowitz DL. Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: Case series and review of literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2019; 49(1):74-83. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.11.005
 181. Levi M. Tocilizumab for severe COVID-19: A promising intervention affecting inflammation and coagulation. *Eur J Intern Med*. 2020; 76: 21–22. doi: 10.1016/j.ejim.2020.05.018
 182. Senchenkova EY, Russell J, Yildirim A, Granger DN, Gavins FN. A novel role of T cells and IL-6 in angiotensin-II induced microvascular dysfunction. *Hypertension* 2020; 73(4):829-838. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12286
 183. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2(6):e325-e331. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30127-2
 184. Dimopoulos G, de Mast Q, Markou N, et al. Favorable Anakinra Responses in Severe Covid-19 Patients with Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Cell Host Microbe*. 2020; 28(1):117-123.e1. doi:10.1016/j.chom.2020.05.007
 185. Navarro-Millán I, Sattui SE, Lakhanpal A, Zisa D, Siegel CH, Crow MK. Use of Anakinra to Prevent Mechanical Ventilation in Severe COVID-19: A Case Series. *Arthritis Rheumatol*. 2020; 10.1002/art.41422. doi:10.1002/art.41422
 186. Ucciferri C, Auricchio A, Di Nicola M, et al. Canakinumab in a subgroup of patients with COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2(8):e452-e454. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30167-3
 187. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017; 377(12):1119-1131. doi:10.1056/NEJMoa1707914
 188. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Противовоспалительная терапия атеросклероза — вклад и уроки ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2017; 55(5):465-473 [Nasonov EL, Popkova TV. Anti-inflammatory therapy for atherosclerosis: contribution to and lessons of rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*= Rheumatology Science and Practice. 2017; 55(5):465-473. (In Russ.)] doi:10.14412/1995-4484-2017-465-473
 189. Ridker PM, Libby P, MacFadyen JG, et al. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Eur Heart J*. 2018;39(38):3499-3507. doi: 10.1093/eurheartj/ehy310
 190. Burzynski LC, Humphry M, Pyrillou K, et al. The Coagulation and Immune Systems Are Directly Linked through the Activation of Interleukin-1α by Thrombin. *Immunity*. 2019; 50(4):1033-1042.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.003
 191. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Ананьева ЛП, Васильев ВИ, Соловьев СК, Авдеева АС. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57:1-40 [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, Vasilyev VI, Solovyev SK, Avdeeva AS. Prospects for anti-B-cell therapy in immune-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*= Rheumatology Science and Practice. 2019; 57:1-40. (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40.
 192. Woodruff M, Ramonell R, Cashman K, et al. Critically ill SARS-CoV-2 patients display lupus-like hallmarks of extrafollicular B cell activation. *medRxiv* 2020.04.29.20083717. doi: 10.1101/2020.04.29.20083717
 193. Quinti I, Lougaris V, Milito C, et al. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 146(1):211-213.e4. doi:10.1016/j.jaci.2020.04.013
 194. Pecoraro A, Crescenzi L, Galdiero MR, et al. Immunosuppressive therapy with rituximab in common variable immunodeficiency. *Clin Mol Allergy*. 2019; 17:9. doi:10.1186/s12948-019-0113-3
 195. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(8):807-815. doi:10.1016/S2213-2600(20)30225-3
 196. Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S, et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *Lancet Respir Med*. 2020; 8(8):750-752. doi:10.1016/S2213-2600(20)30222-8
 197. Duarte AC, Cordeiro A, Fernandes BM, et al. Rituximab in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2019; 38(7):2001-2009. doi: 10.1007/s10067-019-04557-7
 198. Turgutkaya A, Yavaşoğlu İ, Bolaman Z. Application of plasmapheresis for Covid-19 patients [published online ahead of print, 2020 Jun 8]. *Ther Apher Dial*. 2020;10.1111/1744-9987.13536. doi:10.1111/1744-9987.13536

Насонов ЕЛ. <https://orcid.org/000-002-1598-8360>

Бекетова ТВ. <https://orcid.org/0000-0003-2641-9785>

Решетняк ТМ. <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>

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

Ананьева ЛП. <https://orcid.org/0000-0002-3248-6426>

Соловьев СК. <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>

Новые классификационные критерии IgG4-связанного заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR)/Европейской антиревматической лиги (EULAR), 2019 г.

Сокол 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: Евгения
Владимировна Сокол;
sokol@gmail.com

Contact: Evgenya Sokol;
sokol@gmail.com

Поступила: 02.06.2020

IgG4-связанное заболевание (IgG4-C3) — системное иммуновоспалительное заболевание, протекающее с гиперсекрецией IgG4 в сыворотке и/или тканях пораженных органов у большинства пациентов [1]. Понятие об IgG4-C3 как отдельной нозологической единице, «новом» системном заболевании стало складываться с начала 2000-х гг., когда впервые была обнаружена гиперпродукция IgG4 у пациентов с аутоиммунным лимфоплазматическим панкреатитом, а затем при других фибровоспалительных заболеваниях и «псевдоопухолях», некоторые из которых были известны ранее под разными названиями (болезнь Микулича, опухоль Кютнера и др.) [2, 3]. При IgG4-C3 может поражаться практически любой орган человека, с чем связан полиморфизм клинических проявлений и трудности диагностики. Кроме того, в настоящее время не идентифицирован универсальный диагностический биомаркер этого заболевания, так как гиперпродукция IgG4 в сыворотке и тканях носит неспецифический характер и может наблюдаться при многих патологических состояниях [4–6]. В 2011 г. были предложены универсальные диагностические критерии IgG4-C3 и методические рекомендации по проведению патоморфологической диагностики данного заболевания [7, 8]. Однако в основе этих критериев лежит выявление гиперсекреции IgG4 — признака недостаточно специфического, поэтому если подходить к использованию данных критериев формально, то многие ревматические заболевания и злокачественные новообразования могут быть ошибочно классифицированы как IgG4-C3. Методические рекомендации

В статье рассматриваются новые классификационные критерии IgG4-связанного заболевания Европейской антиревматической лиги (EULAR)/Американской коллегии ревматологов (ACR) (2019), их основные отличия от универсальных диагностических критериев IgG4-C3 (Umehara, 2011) и даны комментарии по их применению.

Ключевые слова: IgG4-связанное заболевание, синдром Шёгрена.

Для ссылки: Сокол Е.В. Новые классификационные критерии IgG4-связанного заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR)/Европейской антиревматической лиги (EULAR), 2019. Научно-практическая ревматология 2020;58 (4): 368–375.

THE NEW 2019 AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY (ACR)/EUROPEAN LEAGUE AGAINST RHEUMATISM (EULAR) CLASSIFICATION CRITERIA FOR IGG4-RELATED DISEASE

Sokol E.V.

This paper considers the new 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease, discusses essential differences with IgG4-RD comprehensive diagnostic criteria (Umehara H., 2011) and comments their potential use in clinical practice.

Key words: IgG4-related disease, primary Sjogren's syndrome, Castleman disease, retroperitoneal fibrosis/.

For reference: Sokol E.V. The new 2019 American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) classification criteria for IgG4-related disease. Nauchno-Practicheskaya Revmatologia=Rheumatology Science and Practice.2020; 58(4): 368–375 (In Russ)
doi: 10.47360/1995-4484-2020-368-375

по патоморфологической диагностике IgG4-C3 является важным дополнением критериев, поскольку в них подробно рассматриваются гистологические признаки и подчеркивается важность не только обнаружения повышенной секреции IgG4 в ткани пораженного органа, но и выраженности гиперсекреции [8].

С накоплением клинических данных и с учетом современных требований «доказательного» подхода к терапии заболеваний назрела необходимость в систематизации накопленного опыта по диагностике IgG4-C3. Для организации клинических исследований, направленных на разработку новых подходов к терапии заболевания, необходимо было создать классификационные критерии, которые позволили бы подбирать более однородные группы пациентов. Данная работа активно велась на протяжении более чем 3 лет группой международных экспертов, и в 2020 г. были опубликованы валидированные классификационные критерии IgG4-C3 Европейской антиревматической лиги (EULAR) и Американской коллегии ревматологов (ACR) [9]. При разработке критериев использовался дельфийский метод, их валидация проведена на 2 больших проспективных когортах пациентов, данные о которых были предоставлены исследователями со всех континентов. Новые критерии предусматривают 3 «больших шага»: 1) подтверждение наличия «входного» критерия; 2) отсутствие критериев исключения; 3) собственно классификационные критерии и финальный подсчет баллов (табл. 1).

При числе набранных баллов ≥ 20 специфичность критериев составляет 97,8%, а чувствительность 82%. Это

Таблица 1. Классификационные критерии IgG4-C3 Европейской антиревматической лиги (EULAR), Американской коллегии ревматологов (ACR) (2019) [9]

Шаги	Оценка
Шаг 1. Критерий входа Характерная клиническая или радиологическая картина поражения «типичного» органа (т.е. поджелудочной железы, слюнных желез, желчных путей, почек, легких, аорты, забрюшинного пространства, твердой мозговой оболочки или щитовидной железы (по типу склерозирующего тиреоидита Риделя)) ИЛИ морфологическое подтверждение воспалительного процесса с лимфоплазмочитарной инфильтрацией в одном из выше перечисленных органах без определенной нозологической принадлежности	Да/Нет
Шаг 2. Критерии исключения <i>Клинический:</i> – лихорадка ($> 38^{\circ}\text{C}$); – отсутствие объективного ответа на терапию глюкокортикоидами (минимальная доза 40 мг/сут преднизолона (0,6 мг/кг) в течение 4 нед) <i>Серологический:</i> – необъяснимая лейкопения или тромбоцитопения; – эозинофилия периферической крови ($>3 \times 10^9/\text{л}$); – положительные антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) (особенно к протеиназе 3 или миелопероксидазе); – положительные анти-Ro/SSA и/или анти-La/SSB; – положительные анти-дс ДНК, анти- РНП или анти-Sm; – наличие других болезн-специфических антител (анти-Jo-1, анти-S cl-70); – криоглобулинемия (I, II и III типа) <i>Рентгенологический:</i> – картина, подозрительная на злокачественное образование или инфекцию, в случае если не проведено адекватное дообследование для исключения данного состояния; – быстрая прогрессия; – изменения длинных трубчатых костей, характерные для болезни Эрдгейма–Честера; – спленомегалия ($>14\text{ см}$) <i>Патоморфологический:</i> – клеточный инфильтрат, подозрительный на наличие злокачественного заболевания (если не было проведено адекватного дополнительного обследования); – маркеры миофибробластической опухоли; – выраженный нейтрофильный инфильтрат; – некротизирующий васкулит; – выраженный некроз; – преимущественно гранулематозный тип воспаления; – гистологические признаки макрофагально/гистиоцитарного расстройства (экспрессия S-100, эмперипоплез) <i>Подтвержденный диагноз:</i> – мультицентрической болезни Кастлемана; – воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона или неспецифического язвенного колита (если присутствует только поражение панкреатобилиарной зоны); – тиреоидита Хашимото (в случае изолированного поражения щитовидной железы) Если у пациента есть критерий входа и отсутствуют критерии исключения, переходите в шаг 3	Да/Нет
Шаг 3. Критерии включения <i>Гистология:</i> – неинформативная биопсия; – выраженный лимфоцитарный инфильтрат; – выраженный лимфоцитарный инфильтрат и облитерирующий флебит; – выраженный лимфоцитарный инфильтрат и муароподобный (сториформный) фиброз с/без облитерирующим флебитом <i>Иммуногистохимия:</i> – соотношение IgG4+/IgG+ = 0–40% или не определяется*. И число IgG4+ клеток 0–9 в поле зрения при большом увеличении (далее просто п/з): 1) соотношение IgG4+/IgG+ $\geq 41\%$. И число IgG4+ клеток 0–9 в п/з или не определяется*; ИЛИ 2) соотношение IgG4+/IgG+ = 0–40% или не определяется*. И число IgG4+ клеток ≥ 10 в п/з. 1) соотношение IgG4+/IgG+ = 41–70% И число IgG4+ клеток ≥ 10 в п/з; ИЛИ 2) соотношение IgG4+/IgG+ $\geq 71\%$ И число IgG4+ клеток 10–50 в п/з. 1) соотношение IgG4+/IgG+ $\geq 71\%$ И число IgG4+ клеток ≥ 51 в п/з	0 +4 +6 +13 0 +7 +14 +16

Шаги	Оценка
Уровень IgG4 в сыворотке крови:	
– нормальный или не исследовался;	0
– > нормального, но <2 норм**;	+4
– 2–5 норм**;	+6
– >5 норм**	+11
Состояние слезных, околоушных, подчелюстных и подъязычных слюнных желез с двух сторон:	
– не увеличены;	0
– вовлечена 1 пара желез;	+6
– вовлечено 2 и более пары желез	+14
Органы грудной клетки:	
– не исследовались или отсутствие признаков, перечисленных ниже;	0
– утолщение тканей по ходу бронховаскулярных пучков и утолщение септальной плевры;	+4
– паравертебральные мягкотканые образования вдоль позвоночника	+10
Поджелудочная железа и желчные протоки:	
– не исследовались или отсутствие признаков, перечисленных ниже;	0
– диффузное ($\geq 2/3$ размеров органа) увеличение поджелудочной железы (утеряна дольчатость);	+8
– диффузное увеличение поджелудочной железы с появлением ореола пониженной контрастности по типу капсулы;	+11
– любой из вышеперечисленных вариантов поражения поджелудочной железы и билиарного дерева	+19
Почки:	
– не исследовались или отсутствие признаков, перечисленных ниже;	0
– гипокомплементемия;	+6
– утолщение почечных лоханок/мягкотканное образование;	+8
– двусторонние гиподенсные очаги в корковом слое	+10
Забрюшинное пространство:	
– не исследовались или отсутствие признаков, перечисленных ниже;	0
– диффузное утолщение стенки брюшной аорты;	+4
– циркулярное или антеролатеральное мягкотканное образование вокруг инфраренального отдела аорты или подвздошных артерий	+8

Шаг 4. Подсчет суммы баллов

Случай может быть классифицирован как IgG4-C3, если:

Соблюден критерий входа;

Нет критериев исключения;

Число набранных баллов ≥ 20

*Относится к случаям, когда морфолог не может точно подсчитать число клеток из-за дефектов окраски иммуногистохимического препарата, однако может быть уверен, что их число более 10 в п/зр.

**Учитывается верхнее значение референса лаборатории, в которой проводилось исследование IgG4 сыворотки.

достаточно высокие показатели, позволяющие, с одной стороны, создать достаточно однородные группы пациентов, а с другой — диагностировать заболевание у большинства пациентов, страдающих данной патологией.

Шаг 1. Критерий входа: наличие типичной клинической и радиологической картины IgG4-C3 или характерной патоморфологической картины в органе-мишени

Комментарий. Данный критерий является обязательным и в его отсутствие дальнейший алгоритм диагностики IgG4-C3 неприменим. Несмотря на большое число возможных клинических проявлений, со временем стало очевидным, что при IgG4-C3 все же преимущественно поражаются определенные органы: большие слюнные железы, слезные железы, поджелудочная железа и желчные протоки, забрюшинная клетчатка и крупные сосуды (аорта), почки, легкие [10–14]. Поражение некоторых органов, например, щитовидной железы, встречается нечасто, но может быть специфичным (склерозирующий тиреоидит Риделя) и поэтому включено в число типичных проявлений IgG4-C3. К характерным проявлениям IgG4-C3 относятся увеличение или опухолеподобное поражение

органа, кроме: 1) желчных протоков, где преобладает сужение протоков; 2) аорты, где типично утолщение стенок или аневризматическое расширение; 3) легких, в которых обычно встречается утолщение бронховаскулярных пучков [9]. Патоморфологическая диагностика (гистологическое и иммуногистохимическое исследование остается краеугольным камнем диагноза IgG4-C3. Учитывая особенности клинической картины IgG4-C3, характеризующиеся образованием опухолеподобных узлов в разных органах пациенты часто подвергаются неоправданному хирургическим вмешательствам по поводу предполагаемой опухоли. С другой стороны, всегда следует сохранять онкологическую настороженность, особенно учитывая возможность ассоциации IgG-C3 с опухолями, особенно лимфопролиферативными [15, 16]. Одной из важных задач было создание таких критериев, которые позволяли бы в типичных случаях поставить диагноз IgG4-C3 без биопсии, особенно в случаях поражения органов, проведение биопсии которых сопряжено со значительным риском для здоровья пациентов [9]. Однако, по нашему мнению, во всех случаях следует стремиться к морфологическому подтверждению

диагноза IgG4-C3 с применением минимально инвазивных вмешательств [11].

Шаг 2. Критерии исключения

Новые критерии, пожалуй, единственные в ревматологии, которые включают «критерии исключения». При выявлении любого из них пациент не может быть классифицирован как страдающий IgG4-C3 [9]. Однако комплекс необходимых анализов и дополнительных «визуализационных» исследований определяется лечащим врачом в зависимости от локализации поражения и имеющейся симптоматики. В этом разделе определяются рамки дифференциального диагноза, напоминая врачу о наиболее частых заболеваниях, напоминающих IgG4-C3. К ним относятся злокачественные опухоли и лимфопролиферативные заболевания, системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ), другие ревматические заболевания (болезнь Шегрена, системная красная волчанка), редкие заболевания, такие как болезнь Эрлгейма–Честера и другие варианты гистиоцитозов, мультицентрический вариант болезни Кастлемана. Частота выявления критериев исключения в валидационных когортах пациентов с IgG4-C3 не превышала 2% [9].

Клинические критерии исключения. IgG4-C3 по своей сути является доброкачественным состоянием, для которого характерно медленное прогрессирование патологического процесса в течение многих месяцев и даже лет и хороший «ответ» на терапию [1, 11, 17]. Поскольку основным проявлением IgG4-C3 является появление «плюс»-ткани, в клинической картине заболевания в первую очередь преобладают симптомы сдавления (при поражении внутренних органов) и визуальные признаки увеличения расположенных поверхностно органов [11]. Наличие выраженных конституциональных симптомов, фебрильной лихорадки, похудания не характерно для IgG4-C3 и всегда должно заставлять провести дополнительные исследования для исключения других заболеваний, в первую очередь инфекционных и онкогематологических [1, 11, 18].

Терапия глюкокортикоидами (ГК). Все проявления IgG4-C3, за исключением тяжелых фиброзных изменений (забрюшинного фиброза, склерозирующего мезентерита), хорошо поддаются терапии ГК [1, 9, 17, 19]. ГК считаются препаратами «первой линии» и наиболее широко используются для лечения IgG4-C3, поэтому эффективность терапии ГК была внесена в критерии. Выраженное улучшение (клиническое, биохимическое, рентгенологическое) и/или ремиссия на фоне терапии ГК в стартовой дозе 30–40 мг/сут (0,6 мг/кг веса) преднизолона (или его эквивалента) наблюдается у 84–94% пациентов через 3–6 мес. лечения, а у пациентов с аутоиммунным панкреатитом 1 типа (АИП1) до 100%, значимый клинический эффект можно наблюдать уже через 3–4 нед. от начала терапии [17]. Отсутствие эффекта наблюдается менее, чем у 2% пациентов с IgG4-C3 [1]. К сожалению, терапия ГК сопряжена с высоким риском нежелательных лекарственных реакций (НЛР) и рецидивов заболевания. Поэтому мы разработали комбинированные схемы терапии низкими дозами ГК и цитостатиками (циклофосфамидом) и/или анти-В-клеточным препаратом ритуксимабом (РТМ) для лечения IgG4-C3 [20, 21]. По нашим данным, применение этих схем не уступает в эффективности ГК. У «неответчиков» на альтернативную схему терапии необходима

детальная оценка клиническо-морфологических и рентгенологических данных для исключения другого заболевания. Следует подчеркнуть, что случаи изолированного снижения IgG4 сыворотки на фоне терапии без значимой клинической, лабораторной (биохимической: снижений печеночных ферментов и билирубина при АИП1) и рентгенологической динамики не должны трактоваться как улучшение [9].

Цитопения. Для пациентов с IgG4-C3 не характерны изменения со стороны периферической крови, за исключением ускорения СОЭ и повышения числа эозинофилов (но не более $3 \times 10^9/\text{л}$) [11, 18]. Лейкопения, тромбоцитопения, выраженная анемия всегда должны быть поводом для исключения другого ревматического или гематологического заболевания. При повышении числа лейкоцитов, изменении формулы крови наряду с повышением уровня маркеров воспаления (С-реактивного белка — СРБ) необходимо исключать в первую очередь инфекционные заболевания и системные васкулиты.

Аутоантитела. Выявление любых аутоантител (АТ), специфичных для других ревматических заболеваний является «критерием исключения». При этом у 22–32% пациентов с IgG4-C3 могут обнаруживаться средние и высокие титры антиядерного фактора (АНФ) и повышение ревматоидного фактора (РФ) [11, 18], выявления которых (наряду с АТ к митохондриям, АТ к гладкой мускулатуре и антифосфолипидным АТ), не является «критерием» исключения [9].

Дифференциальная диагностика IgG4-C3 и АНЦА-СВ, особенно гранулематоза с полиангиитом (ГПА), может представлять значительные сложности. При ГПА, помимо схожих локаций (поражение орбит, придаточных пазух носа, твердой мозговой оболочки) и частого повышения уровня сывороточного IgG4, у трети пациентов в пораженных тканях выявляется высокое число IgG4+ клеток и фиброз, который местами может напоминать «муаровый узор» [8, 22]. В то же время у небольшого числа пациентов с IgG4-C3 без каких-либо признаков системного васкулита, в том числе морфологических, описано выявление низких титров АНЦА (по нашим данным, до 6%) [11, 23]. В настоящий момент активно обсуждается вопрос существования субтипа ГПА, связанного с повышенной секрецией IgG4, и возможность сочетания двух заболеваний у одного пациента [22, 23]. Обнаружение лабораторных маркеров воспаления (СРБ, лейкоцитоз), специфических морфологических проявлений (гранулематозное воспаление, гигантские клетки, нейтрофильные микроабсцессы, некротизирующий артериит) позволяет провести дифференциальный диагноз [8, 24].

Анти-Ro/SSA и анти-La/SSB чаще всего встречаются при синдроме Шегрена (СШ) и системной красной волчанке (СКВ). Болезнь Микулича, классическое заболевание спектра IgG4-C3, некоторое время рассматривалась как субтип первичного СШ, однако позже было доказано, что это два отдельных заболевания, различающихся по клиническому течению, морфологическим проявлениям, эффективности терапии, частоте развития осложнений и прогнозу [25–27]. Обнаружение анти-Ro/SSA входит в классификационные критерии EULAR/ACR [28] и российские критерии СШ [29]. Определение анти-Ro/SSA, а также специализированные методы визуализации слюнных желез (сиалография) в большинстве случаев позволяют провести дифференциальный диагноз между IgG4-C3

и СШ. Например, не смотря на схожесть ультразвуковой картины в слюнных железах, при IgG4-C3 не встречается паренхиматозного паротита по данным сиалографии [11, 30]. При этом положительные анти-Ro/SSA встречаются у 4–7,5% пациентов с «классическим» IgG4-C3 без признаков снижения секреторной активности желез, паренхиматозного паротита и лимфоэпителиальных поражений в ткани слюнных желез, характерных для СШ [11, 18, 31]. Интересно, что в отличие от анти-Ro/SSA, анти-La/SSB при IgG4-C3 не обнаружены [11, 18].

Рентгенологические признаки. Рентгенологическими «критериями исключения» являются очаги, подозрительные на злокачественную опухоль или инфекционные, наличие некроза, полости в образовании, повышенная васкуляризация очага, экзофитный рост, жидкость в брюшной полости и/или малом тазу, быстрая рентгенологическая прогрессия (в течение 4–6 нед), наличие остеосклеротических изменений в костях, генерализованная лимфаденопатия, спленомегалия более 14 см (в отсутствие признаков портальной гипертензии) [9]. Методы визуализации, особенно мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и магниторезонансная компьютерная томография (МРТ), играют огромное значение в постановке диагноза, проведении дифференциальной диагностики IgG4-C3 и оценке эффективности терапии. Представляется целесообразным более подробно остановиться на выявлении лимфаденопатии и костных повреждений при IgG4-C3.

Лимфаденопатия является частой находкой при IgG4-C3. Частота ее обнаружения в нашей когорте пациентов с IgG4-C3 составила 34,6%, а у некоторых больных лимфаденопатия носила массивный, генерализованный характер [11]. Такие случаи трудны для дифференциальной диагностики и пациенты часто наблюдаются у гематолога с диагнозом болезни Кастлемана (БК) или злокачественной лимфомы и получают агрессивное и малоэффективное лечение. БК — редкое лимфопролиферативное заболевание, которое классифицируют по гистологическому типу поражения лимфоузлов на плазмноклеточный вариант, гистиоцитарно-васкулярный и смешанный. Пациенты с плазмноклеточным или смешанным вариантом часто имеют системное поражение лимфатических узлов и могут иметь экстранодулярные очаги, так называемый мультицентрический вариант БК (МБК) [32, 33]. МБК может быть проявлением паранеопластического процесса, быть связан с инфекцией вирусом герпеса человека 8 типа, аутоиммунными заболеваниями, а может носить идиопатический характер (иМБК) — вариант наиболее сложный для диагностики [32]. При иМБК патоморфологическая картина в лимфатических узлах бывает неотличима от IgG4-C3, а обнаружение IgG4+ клеток в ткани и/или повышение IgG4 в сыворотке (у некоторых пациентов с превышением верхней границы нормы в десятки раз) является частой находкой [33, 34]. В связи с этим, согласно международному консенсусу, биопсия лимфоузла при IgG4-C3 не достаточна для морфологического подтверждения диагноза, и всегда требуется проведение биопсии экстранодулярных очагов [8, 9]. Морфологи двух ведущих медицинских центров Америки и Японии провели важное исследование, заключающееся в обмене морфологическими препаратами 60 пациентов (по 30 с каждой стороны) с предполагаемыми диагнозами IgG4-C3 (по 15 пациентов) и иМБК (по 15 пациентов). При этом клинические данные, в том числе лабораторные, исследователями не раскрывались [35]. При

пересмотре всех 15 случаев, расцененных японскими исследователями как иМБК, американские морфологи пришли к выводу об отсутствии специфической картины, характерной для данного заболевания. Таким образом, диагноз иМБК должен быть в основном клинический и лишь подкрепляться результатами морфологического исследования. При иМБК яркая клиническая картина обусловлена проявлениями синдрома «цитокинового шторма», с гиперпродукцией интерлейкина 6 и фактора роста эндотелия сосудов [32].

Симметричное поражение диафизов длинных трубчатых костей (чаще голеней) по типу склеротических, а иногда и остеолитических очагов является характерным проявлением болезни Эрдгейма—Честера — редкого вида нелангергансоклеточного гистиоцитоза [36]. Пациенты с болезнью Эрдгейма—Честера и IgG4-C3 могут иметь сходные клинико-лабораторные проявления, включающие поражение забрюшинной клетчатки (по типу забрюшинного фиброза, периаартрита), псевдотумор орбиты глаза, гиперпродукцию IgG4 [36, 37]. Подходы к дифференциальной диагностике этих заболеваний были описаны нами ранее [37]. Поражение костей при БЭЧ — один из наиболее частых, ранних и специфических признаков заболевания, поэтому именно он внесен в критерии исключения КК, проявляется чаще всего болями [36, 37].

Морфологические признаки. Рекомендации по постановке морфологического диагноза IgG4-C3 подробно изложены V Deshpande с соавт. [8]. Выявление «монотипичности» гистологической картины и рестрикция κ/λ-цепей при иммуногистохимическом исследовании требуют исключения злокачественных заболеваний. Нейтрофилы (преимущественно в ткани легких) и гистиоциты могут лишь в небольшом количестве присутствовать в инфильтрате при IgG4-C3. При большом количестве гистиоцитов всегда следует исключать гистиоцитоз. Наличие фибриноидного некротизирующего васкулита, некрозов, выраженного гранулематозного воспаления, гигантских многоядерных клеток обычно исключают диагноз IgG4-C3 [8, 9].

Другие заболевания. Наличие у пациента МБК, воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), включая болезнь Крона или язвенный колит, тиреоидита Хашимото (в случае если щитовидные железы — единственный пораженный орган) является критерием исключения. ВЗК часто ассоциируются с аутоиммунным панкреатитом 2 типа (АИП2), в отличие от АИП1, при котором они не встречаются [38]. АИП2 — особый вид панкреатита неизвестной этиологии, ассоциированный с формированием гранулоцитарных (нейтрофильных) эпителиальных поражений в поджелудочной железе и не связанный с гиперсекрецией IgG4 [39].

В настоящее время только склерозирующий тиреоидит Риделя признается в качестве проявления IgG4-C3. Вопрос о том, является ли фиброзный вариант тиреоидита Хашимото органоспецифическим проявлением IgG4-C3, широко обсуждается [40, 41]. По новым классификационным критериям эти пациенты не могут быть классифицированы как IgG4-C3.

Шаг 3. Классификационные критерии

Критерии включения состоят из 8 доменов (гистологический, иммуногистохимический, серологический, состояние органов головы и шеи, органов грудной клетки, поджелудочной железы, почек, забрюшинной клетчатки),

описывающих типичные признаки IgG4-C3. Каждый признак стратифицирован по степени выраженности изменений с присвоением соответствующего балла. При наличии нескольких признаков из одного домена считается только признак с максимальным баллом [9].

Морфологические домены. При постановки диагноза IgG4-C3 морфологическое и иммуногистохимическое исследование лимфатических узлов, желудочно-кишечного тракта, носоглотки и кожи не используются [8, 9]. Для корректного применения критериев необходима точная оценка числа IgG4+ клеток и соотношение IgG4+/IgG+ клеток (таблица 1). Для оценки числа IgG4+-клеток рекомендовано использование антител к IgG или к CD138 (синдекан-1, — один из основных маркеров, используемых при проточно-цитометрическом анализе плазматических клеток) [9].

Серологический домен. Повышение IgG4 в сыворотке крови — признак не специфический, но высоко характерный для IgG4-C3 [5, 6]. Чем выше его уровень, тем большая специфичность и негативная предсказательная ценность этого показателя. Так, по данным КН Yu и соавт. [42], чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность для уровня IgG4 сыворотки более 1/2/3 норм составляет 86/75/63, 77/94/98, 18/43/68 и 99/98/98% соответственно [42]. Данные, касающиеся ограничений при определении данного маркера и особенностей его определения, представлены в обзорах [6, 43].

Поражение органов головы и шеи. Среди всех локализаций при IgG4-C3 большие слюнные (околоушные, поднижнечелюстные, подъязычные) и слезные железы по частоте поражения занимают ведущее место [10, 11, 14]. Увеличение желез может быть асимметричным, но в большинстве двустороннее. Поражение слюнных и слезных желез устанавливается на основании осмотра и/или дополнительных методов визуализации (МСКТ, МРТ, позитронно-эмиссионная томография) [9]. Ультразвуковое исследование слюнных и слезных желез — перспективный метод, однако в настоящее время он не входит в рекомендованные для скрининга методы исследования пациентов с предполагаемым диагнозом IgG4-C3.

Поражение органов грудной клетки. По данным МСКТ органов грудной клетки поражения легких и плевры, встречаются у половины пациентов с IgG4-C3 [11]. Именно МСКТ рекомендована для обследования пациентов с IgG4-C3, так как стандартная рентгенография мало информативна [9]. IgG4-связанные поражения легких крайне разнообразны, но наиболее часто выявляются утолщение и уплотнение тканей по ходу сосудисто-бронхиальных пучков (так называемый бронховаскулярный тип) и септальное утолщение плевры [9, 44]. D Inoue и соавт. [14] описали характерное для IgG4-C3 поражение грудной клетки в виде мягкотканых продольных (band-like) паравертебральных образований [14], обычно одностороннее, располагающееся преимущественно с правой стороны на уровне Th8-Th11 и без окутывания аорты [9, 14].

Поражения поджелудочной железы и печеночных протоков. АИП1 — классическое проявление IgG4-C3, с которого началось изучение данного заболевания. Типичный вид поджелудочной железы при АИП1, по данным УЗИ, МСКТ или МРТ — диффузное «сосискообразное» увеличение всей поджелудочной железы с потерей дольчатости, со снижением ее плотности, без расширения главного панкреатического протока (ГПП) [38, 45]. Формирование

«гипоинтенсивного ореола» по типу капсулы вокруг диффузно увеличенной ПЖ — патогномоничный признак АИП1 [38]. При фокальном/сегментарном увеличении поджелудочной железы и/или расширении ГПП всегда необходимо проводить дифференциальный диагноз с аденокарциномой поджелудочной железы. Склерозирующий холангит (поражение проксимальных желчных протоков) наблюдается при АИП1 более чем в 70% случаев [46]. Другим частым признаком является утолщение стенок желчных протоков, которое встречается в 60% случаев [9, 38].

Поражение почек. Поражение почек, часто малосимптомное, наблюдается у 25% пациентов с IgG4-C3 [14, 47]. Выделяют несколько типов IgG4-связанных поражений почек: тубоинтерстициальный нефрит (ТИН), мембранозный нефрит, поражение почечной паренхимы по типу гиподенсных узлов (может быть рентгенологическим отражением ТИН), утолщение стенок почечных лоханок [47]. Несмотря на то что самым частым типом IgG4-связанного поражения почек является ТИН, утолщение почечных лоханок и множественные гиподенсные образования в корковом слое почек, выявляемые при МСКТ с внутривенным контрастированием, более специфичные типы поражения [9, 47]. Утолщение почечных лоханок может быть двусторонним, но чаще односторонним, обычно без признаков стеноза мочевыводящих путей [47]. Важным серологическим маркером почечного поражения является гипокомплементемия, которая встречается более чем у половины пациентов с IgG4-связанным ТИН [47].

Поражения забрюшинного пространства. Забрюшинный (ретроперитонеальный) фиброз (РПФ) был описан JK Ormond в начале XX в. [48]. РПФ описывается как мягкотканное образование, располагающееся вокруг инфраренального отдела аорты и окутывающее ее со всех сторон или антралатерально, иногда с переходом на подвздошные сосуды [9, 49]. РПФ как рентгенологический феномен может быть идиопатическим или связанным со многими состояниями: инфекция, солидные опухоли, лимфомы, гистиоцитоз, последствия воздействия неблагоприятных факторов среды. По данным A Khosroshahi с соавт. [49] более половины случаев «идиопатического» РПФ составляют пациенты с IgG4-C3, однако согласно новым критериям при РПФ, небольшого повышения IgG4 сыворотки недостаточно для постановки диагноза IgG4-C3.

Заключение

Разработка новых классификационных критериев является важным этапом развития учения о IgG4-C3, отражает современные представления о заболевании, констатирует объективные ограничения при использовании имеющих биомаркеров (гиперсекреции IgG4) и необходимость комплексного клинического подхода в его диагностике. Критерии были созданы в первую очередь для формирования однородных групп пациентов для проведения клинических исследований, необходимых для разработки новых подходов к диагностике и терапии заболевания. Классификационные критерии обладают достаточно высокой чувствительностью и специфичностью и охватывают основные проявления IgG4-C3. Учитывая редкость IgG4-C3, для улучшения диагностики этой патологии необходимо создание экспертных референс-центров в составе морфологов, ревматологов, рентгенологов, гастроэнтерологов и онкологов.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Akiyama M, Takeuchi T. IgG4-Related Disease: Beyond Glucocorticoids. *Drugs Aging*. 2018;35(4):275-287. doi: 10.1007/s40266-018-0534-6
2. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2001;344(10):732-738. doi:10.1056/NEJM200103083441005
3. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol*. 2003;38(10):982-984. doi:10.1007/s00535-003-1175-y
4. Strehl JD, Hartmann A, Agaimy A. Numerous IgG4-positive plasma cells are ubiquitous in diverse localised non-specific chronic inflammatory conditions and need to be distinguished from IgG4-related systemic disorders. *J Clin Pathol*. 2011;64(3):237-43. doi: 10.1136/jcp.2010.085613
5. Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, et al. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):14-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204907
6. Сокол ЕВ, Черкасова МВ, Торгашина АВ. Диагностическая ценность IgG4 сыворотки крови при IgG4-связанном заболевании: так ли она велика? Современная ревматология. 2019;13(1):52-57 [Sokol E.V., Cherkasova M.V., Torgashina A.V. The diagnostic value of serum IgG4 for the diagnosis of IgG4-related disease: and is that so great? *Sovremennaya revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):52-57. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2019-1-52-57
7. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012;22(1):21-30. doi: 10.1007/s10165-011-0571-z
8. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012;25(9):1181-92. doi: 10.1038/modpathol.2012.72
9. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):77-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216561
10. Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(3):406-412. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214603
11. Сокол ЕВ, Васильев ВИ, Пальшина СГ и др. Клинико-лабораторная характеристика IgG4-связанного заболевания и алгоритм его диагностики. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (5): 40–48 [Sokol EV, Vasilyev VI, Palshina SG, et al. Clinical and laboratory characteristics of IgG4-related disease and its diagnostic algorithm. *Terapevticheskiy Arkhiv* = *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (5): 40–48. (In Russ.)]. doi: 10.26442/0040366.0.2019.05.000236
12. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, et al. IgG4-Related Disease: Clinical and Laboratory Features in One Hundred Twenty-Five Patients. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(9):2466-75. doi: 10.1002/art.39205
13. Lin W, Lu S, Chen H, et al. Clinical characteristics of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 118 Chinese patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(11):1982-90. doi: 10.1093/rheumatology/kev203
14. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(15):e680. doi: 10.1097/MD.0000000000000680
15. Wallace ZS, Wallace CJ, Lu N, et al. Association of IgG4-Related Disease With History of Malignancy. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(9):2283-9. doi: 10.1002/art.39773
16. Cheuk W, Yuen HK, Chan AC, et al. Ocular adnexal lymphoma associated with IgG4+ chronic sclerosing dacry-oadenitis: a previously undescribed complication of IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(8):1159-67. doi: 10.1097/PAS.0b013e31816148ad
17. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. Second International Symposium on IgG4-Related Disease International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(7):1688-99. doi: 10.1002/art.39132
18. Stone JH, Brito-Zerón P, Bosch X, Ramos-Casals M. Diagnostic Approach to the Complexity of IgG4-Related Disease. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(7):927-39. doi:10.1016/j.mayocp.2015.03.020
19. Сокол ЕВ, Васильев ВИ. Лечение IgG4-связанного заболевания. Научно-практическая ревматология. 2016;54 (3):352-360 [Sokol E.V., Vasilyev V.I. Treatment of IgG4-related disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* = *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):352-360. (In Russ.)]. doi:10.14412/1995-4484-2016-352-360
20. Sokol E, Vasilyev V, Palshina S. Can cyclophosphamide be used as a first line therapy in IgG4-RD without oral glucocorticoids? [архив] Ссылка активна на 27.04.2020 <http://www.international-symposium.net/igG4/wp-content/uploads/2017/02/P-35-Evgeniya-Sokol.pdf>
21. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Ананьева ЛП и др. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. Научно-практическая ревматология. 2019;57 (Прил. 1):3–40 [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, et al. Prospects for anti-B-cell therapy in immune-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* = *Rheumatology Science and Practice*. 2019; 57:1–40. (In Russ.)]. doi:10.14412/1995-4484-2019-3-40
22. Бекетова ТВ, Арсеньев ЕВ, Кокосадзе НВ. Клинико-иммунологические варианты АНЦА-ассоциированного системного васкулита: взгляд на феномен гиперпродукции IgG4. Обзор литературы и собственное наблюдение. Научно-практическая ревматология. 2019. ссылка активна на 27.04.2020 <https://rsp.ima-press.net/rsp/article/view/2827>. [Beketova TV, Arseniev EV, Kokosadze NV. Clinical and immunological variants of ANCA-associated systemic vasculitis: a look at the phenomenon of IgG4 overproduction. Literature review and own observation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* = *Rheumatology Science and Practice*. (In Russ.)]. Link active on 27.04.2020 <https://rsp.ima-press.net/rsp/article/view/2827>.
23. Erden A, Bolek EC, Yardimci KG, et al. Do ANCA-associated vasculitis and IgG4-related disease really overlap or not? *Int J Rheum Dis*. 2019;22(10):1926-1932. doi: 10.1111/1756-185X.13693
24. Васильев ВИ, Сокол ЕВ, Седышев СХ и др. Дифференциальная диагностика ревматических и онкогематологических заболеваний, поражающих полость и придаточные пазухи носа. *Терапевтический архив*. 2014; 86 (5): 62–72. [Vasilyev VI, Sokol EV, Sedishev SH et al. Differential diagnosis of rheumatic and oncohematological diseases affecting the cavity and paranasal sinuses. *Terapevticheskiy Arkhiv* = *Therapeutic Archive Journal* 2014; 86 (5): 62–72. (In Russ.)]
25. Morgan WS, Castleman BA. clinicopathologic study of Mikulicz's disease. *The American journal of pathology*.1953;29(3): 471–503

26. Симонова МВ, Васильев ВИ, Корнилова НН. Дифференциальная диагностика болезни Микулича и болезни Шегрена. *Стоматология*. 1988;3:71-73. [Simonova MV, Vasiliev VI, Kornilova NN Differential diagnosis of Mikulich's disease and Sjogren's disease. *Dentistry*. 1988;3:71-73. (in Russ.)]
27. Yamamoto M, Harada S, Ohara M, et al. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(2):227-234. doi:10.1093/rheumatology/keh447
28. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):9-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210571
29. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical Guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)]
30. Sokol E, Rodionova E, Vasilyev V, et al. Major salivary glands ultrasonography in differential diagnosis of IgG4-related disease and primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(Suppl):A1147. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.5413
31. Yamamoto M, Takahashi H, Shinomura Y. Are Sjögren's syndrome and IgG4-related disease able to coexist? *Modern Rheumatology*. 2015 ;25(6):970-971. doi: 10.3109/14397595.2014.948950
32. Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood*. 2017;129(12):1646-1657. doi: 10.1182/blood-2016-10-746933.
33. Sato Y, Kojima M, Takata K, et al. Systemic IgG4-related lymphadenopathy: a clinical and pathologic comparison to multicentric Castleman's disease. *Mod Pathol*. 2009 ;22(4):589-99. doi: 10.1038/modpathol.2009.17
34. Sato Y, Kojima M, Takata K, et al. Multicentric Castleman's disease with abundant IgG4-positive cells: a clinical and pathological analysis of six cases. *J Clin Pathol*. 2010;63(12):1084-9. doi: 10.1136/jcp.2010.082958
35. Wallace ZS, Sato Y, Okazaki K, et al. Multi-Organ Inflammatory Condition with Features of Idiopathic Multicentric Castleman's Disease and IgG4-Related Disease: An Unrecognized Mimicker of IgG4-RD. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69 (suppl 10).
36. Diamond EL, Dagna L, Hyman DM, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. *Blood*. 2014;124:483-492. doi: 10.1182/blood-2014-03-561381
37. Васильев ВИ, Сокол ЕВ, Кокосадзе НВ и др. Дифференциальная диагностика болезни Эрджейма-Честера и заболевания, связанного с IgG4. *Терапевтический архив*. 2016; 88 (5): 70–76. doi: 10.17116/terarkh201688570-76. [Vasiliev VI, Sokol EV, Kokosadze NV et al. Differential diagnosis of Erdheim-Chester disease and IgG4-related disease. *Terapevticheskiy Arkhiv*= Therapeutic Archive Journal. 2016; 88 (5): 70–76. (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688570-76
38. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2014;49(4):567-88. doi: 10.1007/s00535-014-0942-2
39. Tsen A, Alishahi Y, Rosenkranz L. Autoimmune Pancreatitis and Inflammatory Bowel Disease: An Updated Review. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(3):208-214. doi: 10.1097/MCG.0000000000000737
40. Li Y, Nishihara E, Kakudo K, et al. Hashimoto thyroiditis: old concepts and new insights. *Current opinion in rheumatology*. 2011; 23 (1): 102-107. doi: 10.1097/bor.0b013e328341378c
41. Li Y, Bai Y, Liu Z, et al. Immunohistochemistry of IgG4 can help subclassify Hashimoto's autoimmune thyroiditis. *Pathol Int*. 2009;59(9):636-641. doi:10.1111/j.1440-1827.2009.02419.x
42. Yu KH, Chan TM, Tsai PH, et al. Diagnostic Performance of Serum IgG4 Levels in Patients With IgG4-Related Disease. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(41):e1707. doi: 10.1097/MD.0000000000001707
43. Сокол ЕВ. IgG4-связанное заболевание: что мы знаем 20 лет спустя. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (5):104-109. [Sokol EV. IgG4-related disease: what we know 20 years later. *Terapevticheskiy Arkhiv*= Therapeutic Archive Journal 2020; 92 (5):104-109 (in Russ)]. doi: 10.26442/00403660.2020.05.00 0632
44. Inoue D, Zen Y, Abo H, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. *Radiology*. 2009;251(1):260-70. doi: 10.1148/radiol.2511080965
45. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. 2011;40(3):352-8. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182142fd2
46. Hamano H, Arakura N, Muraki T, Ozaki Y, Kiyosawa K, Kawa S. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2006;41(12):1197-1205. doi:10.1007/s00535-006-1908-9
47. Kawano M, Saeki T, Nakashima H. IgG4-related kidney disease and retroperitoneal fibrosis: An update. *Mod Rheumatol*. 2019;29(2):231-239. doi: 10.1080/14397595.2018.1554321
48. Ormond JK. Bilateral ureteral obstruction due to envelopment and compression by an inflammatory retroperitoneal process. *J Urol*. 1948;59(6):1072-9
49. Khosroshahi A, Carruthers MN, Stone JH, et al. Rethinking Ormond's disease: "idiopathic" retroperitoneal fibrosis in the era of IgG4-related disease. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92(2):82-91. doi: 10.1097/MD.0b013e318289610f

Сокол ЕВ. <https://orcid.org/0000-0002-2191-9361>

Эффективность и безопасность нетакимаба, моноклонального антитела против интерлейкина-17А, у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA

Мазуров В.И.^{1,2}, Гайдукова И.З.^{1,2}, Эрдес Ш.³, Дубинина Т.В.³, Пристром А.М.⁴, Кундер Е.В.⁴, Сорока Н.Ф.⁵, Кастанаян А.А.⁶, Поварова Т.В.⁷, Жугрова Е.С.^{1,8}, Плаксина Т.В.⁹, Шестерня П.А.¹⁰, Кропотина Т.В.¹¹, Антипова О.В.¹², Смолярчук Е.А.¹³, Цюпа О.А.¹⁴, Абдуганиева Д.И.¹⁵, Лапшина С.А.¹⁵, Кречикова Д.Г.¹⁶, Гордеев И.Г.¹⁷, Несмеянова О.Б.¹⁸, Тыренко В.В.¹⁹, Иливанова Е.П.²⁰, Стрелкова А.В.²¹, Еремеева А.В.²²

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» МЗ России, г. Санкт-Петербург, Россия; ²СПБ ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», г. Санкт-Петербург, Россия; ³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», г. Москва, Россия; ⁴УЗ «1-я городская клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь; ⁵ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» г. Минск, Республика Беларусь; ⁶ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ России, г. Ростов-на-Дону, Россия; ⁷НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции „Саратов II“ ОАО „РЖД“», г. Саратов, Россия; ⁸СПБ ГБУЗ «Городская поликлиника № 38», г. Санкт-Петербург, Россия; ⁹ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», г. Нижний Новгород, Россия; ¹⁰ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ России, г. Красноярск, Россия; ¹¹БУЗ Омской области

Нетакимаб (НТК) — оригинальные гуманизированные моноклональные антитела к интерлейкину-17А (ИЛ-17А). Цель исследования — оценить эффективность и безопасность НТК по сравнению с плацебо в течение 16 нед в исследовании III фазы (BCD-085-5/ASTERA) у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС).

Материал и методы. BCD-085-5/ASTERA представляет собой двойное слепое, многоцентровое, рандомизированное клиническое исследование III фазы. В него включали пациентов, соответствующих модифицированным Нью-Йоркским критериям АС, (1984), у которых сохранялась активность (индекс BASDAI $\geq 4,0$) на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). 228 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу НТК или в группу плацебо. Введение НТК в дозе 120 мг и плацебо выполняли подкожно на неделях 0, 1, 2 и далее 1 раз в 2 нед вплоть до 14 нед. Начиная с 16 нед все пациенты группы НТК и пациенты группы плацебо, не достигшие 20% улучшения по критериям ASAS, получали НТК в разовой дозе 120 мг 1 раз в 2 нед подкожно в открытом режиме. Планируемая длительность применения НТК в рамках исследования составляет 3 года.

Результаты. Относительное количество пациентов, достигших 40% улучшения по критериям ASAS (ASAS40) на 16 нед (первичный показатель эффективности) в группе НТК, составило 40,4% и превысило таковое в группе плацебо (2,6%) ($p < 0,0001$, 95% доверительный интервал 27,4%; 48,1%). Уменьшение выраженности боли в спине, сопровождавшееся снижением лабораторных маркеров воспаления, отмечалось через неделю после первого введения НТК. Профили безопасности НТК и ПЛ были сопоставимы. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) в группе НТК были нейтропения (7,0%) и повышение активности аланинаминотрансферазы сыворотки крови (6,1%).

Заключение. Подкожное введение НТК в дозе 120 мг по эффективности превосходит ПЛ у пациентов с активным АС, характеризуется быстрым развитием эффекта и благоприятным профилем безопасности.

Ключевые слова: нетакимаб, интерлейкин 17А, моноклональное антитело, анкилозирующий спондилит, аксиальный спондилоартрит.

Для ссылки: Мазуров В.И., Гайдукова И.З., Эрдес Ш.3 и др. Эффективность и безопасность нетакимаба, моноклонального антитела против интерлейкина-17А, у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. Научно-практическая ревматология. 2020;58 (4):376–386.

EFFICACY AND SAFETY OF NETAKIMAB, ANTI-IL-17A MONOCLONAL ANTIBODY, IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS. RESULTS OF PHASE III INTERNATIONAL, MULTICENTER, RANDOMIZED DOUBLE-BLIND CLINICAL TRIAL BCD-085-5/ASTERA

Mazurov V.I.^{1,2}, Gaydukova I.Z.^{1,2}, Erdes Sh.³, Dubinina T.V.³, Pristrom A.M.⁴, Kunder E.V.⁴, Soroka N.F.⁵, Kastanayan A.A.⁶, Povarova T.V.⁷, Zhugrova E.S.^{1,8}, Plaksina T.V.⁹, Shesternya P.A.¹⁰, Kropotina T.V.¹¹, Antipova O.V.¹², Smolyarchuk E.A.¹³, Tciupa O.A.¹⁴, Abduganieva D.I.¹⁵, Lapshina S.A.¹⁵, Krechikova D.G.¹⁶, Gordeev I.G.¹⁷, Nesmeyanova O.B.¹⁸, Tyrenko V.V.¹⁹, Ilivanova E.P.²⁰, Strelkova A.V.²¹, Eremeeva A.V.²²

Netakimab (NTK) is a humanized monoclonal antibody targeting interleukin-17A.

Objective. The main objective of BCD-085-5/ASTERA study was to prove superiority of NTK over placebo and assess its safety in patients with active AS.

Subjects and methods. BCD-085-5/ASTERA was a double-blind, multicenter, randomized, placebo-controlled, phase III study, which included 228 adult patients with active AS, persisting despite active treatment with NSAIDs. AS was considered active at BASDAI score ≥ 4.0 . Patients were blindly randomized (1:1) to receive subcutaneous injections

of NTK (120 mg) or placebo at weeks 0, 1, 2 and then every other week up to week 14. Starting from week 16 all patients from NTK group and patients from placebo group not achieving ASAS20 were switched to open label 120 mg NTK s/c once every two weeks. The total duration of treatment with NTK was 3 years.

Results. Higher proportion of patients had ASAS40 response at week 16 (primary endpoint) in NTK arm compared to placebo (40,4 vs 2,6%, $p < 0,0001$, 95% CI [27,4%; 48,1%]). Spinal pain subsided and laboratory inflammation markers decreased within one week after the first NTK injection. NTK safety profile was comparable to that of placebo. The most common for NTK adverse events were neutropenia (7,0%) and ALT increase (6,1%).

Conclusion. Subcutaneous NTK at 120 mg dose demonstrated superior efficacy vs placebo, with fast onset of response and favorable safety profile when used in patients with ankylosing spondylitis.

Key words: netakimab, BCD-085, monoclonal antibody, interleukin 17A, ankylosing spondylitis, axial spondyloarthritis.

For reference: Mazurov V.I., Gaydukova I.Z., Erdes Sh., Dubinina T.V., Pristrom A.M. et al. Efficacy and safety of Netakimab, anti-IL-17A monoclonal antibody, in patients with ankylosing spondylitis. Results of phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial BCD-085-5/ASTERA. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia=Rheumatology Science and Practice*. 2020; 58 (4):376–386 (In Russ).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-376-386

Анкилозирующий спондилит (АС) — заболевание из группы спондилоартритов, для которого характерен дебют в молодом возрасте (до 45 лет), неуклонное прогрессирование и высокая частота потери трудоспособности. До недавнего времени в случае неэффективности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) единственным вариантом терапии для пациентов с высокой активностью АС являлось назначение ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО)- α , хорошо изученных и широко используемых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [1]. Вместе с тем применение ингибиторов ФНО- α имеет ряд ограничений, связанных как с потерей эффективности, так и с развитием класс специфических нежелательных лекарственных реакций (НЛР) [2–4]. В связи с этим на определенном этапе изучения АС и применения ингибиторов ФНО- α возникла потребность в поиске новых терапевтических «мишеней». Получение доказательств значимого участия интерлейкина (ИЛ)-17 в патогенезе спондилоартритов способствовало разработке нового класса препаратов — ингибиторов ИЛ-17.

С момента начала использования моноклональных антител к ИЛ-17А (секукину-маб, «Новартис фарма») [5] были накоплены доказательства эффективности препарата в лечении пациентов с АС, у которых в 60% случаев отмечалось 20% улучшение по критериям ASAS (ASAS20, Assessment of Spondylo Arthritis International Society) [6–9]. В дальнейшем были получены данные об эффективности иксекизумаба («Эли Лилли»), гуманизированных моноклональных антител к ИЛ-17А (ИЛ-17А и гетеродимеру ИЛ-17А/Ф), продемонстрировавшего ответ ASAS20 в 46–69% случаев в зависимости от предшествующего применения ингибиторов ФНО- α [8, 10].

Первоначально ингибиторы ИЛ-17А использовались у больных АС при неэффективности предшествующего лечения ингибиторами ФНО- α , однако по мере накопления опыта их стали назначать и в «первой линии» терапии [11, 12]. Считается, что ингибиторы ФНО- α и ИЛ-17А обладают сопоставимой

клинической эффективностью. В ряде исследований отмечено влияние ингибиторов ИЛ-17А на рентгенологическое прогрессирование АС, что позволило рекомендовать их назначение пациентам, ранее не получавшим ГИБП [12]. В отличие от ингибиторов ФНО- α профиль безопасности ингибиторов ИЛ-17А представляется более благоприятным в связи с менее выраженным подавлением противоинфекционного иммунитета, в первую очередь активации туберкулезной инфекции [13, 14]. В целом вне зависимости от показаний к применению частота НЛР, связанных с препаратом, была достаточно низка и составила около 6%, а образование анти-лекарственных антител зафиксировано менее чем у 1% больных [15]. Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные об опыте применения ингибиторов ИЛ-17А у пациентов с АС свидетельствуют о высокой эффективности и благоприятном профиле безопасности этих препаратов.

Нетакимаб (НТК) — оригинальное моноклональное антитело (мАТ) к ИЛ-17А, разработанное российской биотехнологической компанией ЗАО «БИОКАД». В рамках исследований II фазы у пациентов с псориазом и АС была установлена терапевтическая доза, а также показан благоприятный профиль безопасности при многократном применении [16, 17]. В настоящей работе представлены результаты первых 16 нед плацебо-контролируемого исследования (РПКИ) III фазы BCD-085-5/ASTERA, в котором оценивалась эффективность и безопасность НТК у пациентов с активным АС.

Целью исследования являлось подтверждение превосходства НТК над плацебо (ПЛ) по параметрам эффективности и оценка безопасности НТК у пациентов с активным АС.

Пациенты и методы. BCD-085-5/ASTERA — международное многоцентровое РПКИ III фазы у пациентов с активным АС (ClinicalTrials.gov NCT03447704), которое проводится в 19 центрах на территории Российской Федерации и 2 центрах в Республике Беларусь в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики

«Областная клиническая больница», г. Омск, Россия; ¹²ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1», г. Иркутск, Россия; ¹³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» МЗ России (Сеченовский университет), г. Москва, Россия; ¹⁴КГБУЗ «Городская больница № 4, г. Барнаул», г. Барнаул, Россия; ¹⁵ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ России, г. Казань, Россия; ¹⁶НУЗ «Отделенческая больница на станции „Смоленск“ ОАО „РЖД“», г. Смоленск, Россия; ¹⁷ГУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 15 имени О.М. Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва, Россия; ¹⁸ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, Россия; ¹⁹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, г. Санкт-Петербург, Россия; ²⁰ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», г. Санкт-Петербург, Россия; ²¹ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница имени Е.Е. Волосевич», г. Архангельск, Россия, ²²ЗАО БИОКАД, г. Санкт-Петербург, Россия. ¹191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кировная, д. 41; ²190068, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, 30; ³115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А; ⁴16220013 Республика Беларусь, Минск, пр. Независимости, 64; ⁵220045 Республика Беларусь, Минск, ул. Семашко, 8; ⁶344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, корп. 8; ⁷12410004, г. Саратов, 1-й Станционный проезд, д.7; ⁸191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кавалергардская, 26, лит. А; ⁹603126, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190; ¹⁰660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; ¹¹644111, г. Омск,

ул. Березовая, 3; ¹²664046, г. Иркутск, ул. Байкальская, 118; ¹³19146, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 19, с. 1; ¹⁴656050, г. Барнаул, Алтайский край, ул. имени А. Юрина, 166А; ¹⁵420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49; ¹⁶630099, г. Новосибирск, ул. Серебренниковская, д. 42; ¹⁷214025, г. Смоленск, 1-й Краснофлотский переулок, д. 15; ¹⁸111539, г. Москва, ул. Вешняковская, д. 23; ¹⁹454048, г. Челябинск, ул. Воровского, 70; ²⁰194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; ²¹194291, г. Санкт-Петербург, пр. Луначарского, 45-49; ²²163001, г. Архангельск, ул. Суворова, 1; ²³198515 Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, 34А.

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, St-Petersburg, Russia; ² St-Petersburg Clinical Rheumatology Hospital No 25, St-Petersburg, Russia; ³ V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ⁴ City Clinical Hospital One, Minsk, Republic of Belarus; ⁵ City Clinical Hospital 9, Minsk, Republic of Belarus; ⁶ Rostov State Medical University, Ministry of Healthcare of Russia, Rostov-on-Don, Russia; ⁷ Railway Clinical Hospital at the Saratov II Station ОАО «RZhD», Saratov, Russia; ⁸ City Polyclinic No. 38, St-Petersburg, Russia; ⁹ N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia; ¹⁰ prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia; ¹¹ Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia; ¹² Irkutsk Clinical Hospital №1, Irkutsk, Russia; ¹³ First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow, Russia; ¹⁴ City Hospital No. 4, Barnaul, Russia; ¹⁵ Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia; ¹⁶ Sectional Hospital at the Smolensk Station, ОАО

(Good Clinical Practice, GCP) и принципами Хельсинской декларации. Набор пациентов осуществлялся с февраля по сентябрь 2018 г. Все участники добровольно подписали информированное согласие до начала всех процедур исследования.

Критерии отбора. В исследование включались пациенты в возрасте от 18 до 65 лет с установленным более чем за 3 мес до даты подписания информированного согласия диагнозом АС, соответствовавшим модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984). Активность заболевания считалась высокой при значении индекса BASDAI (the Bath AS Disease Activity Index) $\geq 4,0$, интенсивности боли в позвоночнике $\geq 4,0$ по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ), где 0 соответствует отсутствию боли, а 10 — максимальной выраженности боли. До включения в исследование пациенты получали не менее двух НПВП на протяжении как минимум 1 мес. Допускалось включение в исследование пациентов, получавших не более 2 ингибиторов ФНО- α , в случае их непереносимости или неэффективности терапии на протяжении 3 мес и более, при условии, что последнее введение ингибиторов ФНО- α было выполнено не менее чем за 12 нед до подписания информированного согласия. Разрешалось включение пациентов, получавших пероральные глюкокортикоиды в дозе, не превышающей 10 мг/сут (в пересчете на преднизолон), и базисные противовоспалительные препараты (БПВП), если их доза была стабильна на протяжении 4 нед до даты подписания информированного согласия.

В исследование не включали лиц, ранее получавших ИЛ-17А или ингибиторы его рецептора, пациентов с тотальным анкилозом позвоночника, тяжелой сопутствующей патологией (например, инфекционными заболеваниями), туберкулезом (в том числе

и в анамнезе), другими аутоиммунными заболеваниями, а также имеющих противопоказания к магнитно-резонансной томографии (МРТ).

План исследования. Всего было включено 228 пациентов, которые были распределены в соотношении 1:1 в группу НТК, который назначался в дозе 120 мг (n=114) или в группу ПЛ (n=114). Рандомизации предшествовала стратификация по выраженности активности заболевания (BASDAI 4,0–6,0/BASDAI $\geq 7,0$), предшествующей терапии ингибиторами ФНО- α (получавшие/не получавшие) и наличию энтезитов по индексу MASES (Maastricht AS Enthesitis Score) — MASES 0/MASES $\geq 1,0$. Введение НТК/ПЛ осуществляли на неделях 0, 1, 2 (период индукции) и далее 1 раз в 2 нед вплоть до 14 нед включительно. Начиная с 16 нед все пациенты группы ПЛ, не достигшие ответа ASAS20, переводились на терапию НТК в дозе 120 мг, пациенты группы ПЛ, достигшие ASAS20 на 16 нед, исключались из исследования (рис. 1).

Параметры оценки. В ходе исследования оценивалась эффективность, безопасность и иммуногенность НТК.

Параметры эффективности. Первичным показателем эффективности являлось относительное количество пациентов, достигших ответа ASAS40 [18] на 16 нед исследования (улучшение $\geq 40\%$ и ≥ 2 пунктов по шкале 0–10 как минимум в трех доменах ASAS из четырех без ухудшения в оставшемся домене). Исследование базировалось на гипотезе превосходства: предполагалось, что НТК превосходит по эффективности ПЛ при лечении пациентов с АС.

Вторичные показатели эффективности оценивались на неделях 4, 8, 12, 16. К ним относились:

- ASAS20 — улучшение $\geq 20\%$ и ≥ 1 пункта по шкале 0–10 как минимум в трех

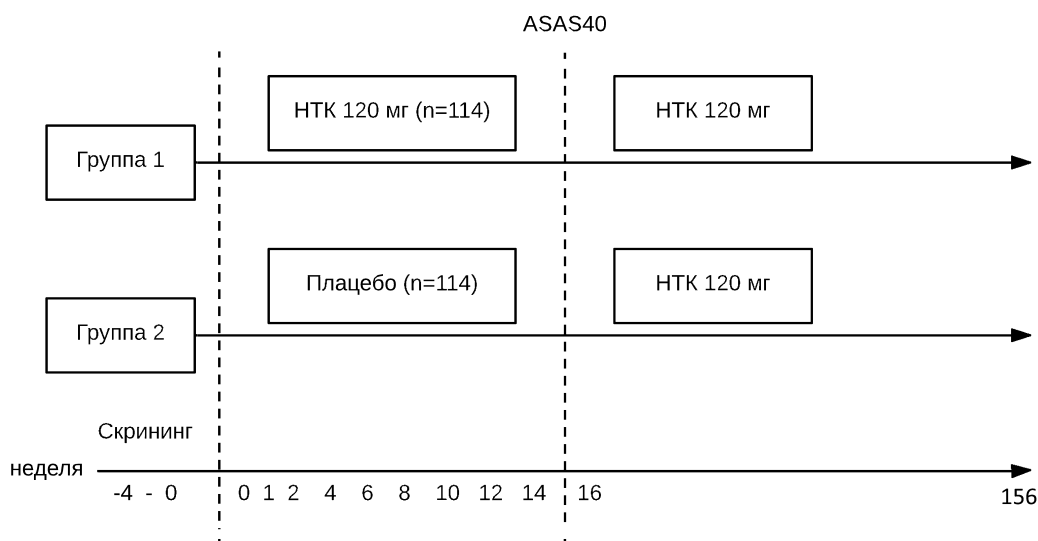


Рис. 1. Дизайн исследования

доменах ASAS из четырех без ухудшения $\geq 20\%$ и ≥ 1 пункта в оставшемся домене [18];

- ASAS5/6 — улучшение $\geq 20\%$ как минимум в пяти доменах ASAS из шести [18];
- частичная ремиссия ASAS — оценка не выше 2 пунктов по шкале 0–10 в каждом из четырех доменов ASAS [18];
- ASDAS-CPB (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с учетом С-реактивного белка);
- BASDAI с использованием ЧРШ;
- оценка боли в спине с использованием ЧРШ, где 10 — максимальная выраженность боли;
- уровень С-реактивного белка;
- WPAI (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire) [19];
- SF-36 (the Short Form (36) Health Survey) [20];
- берлинский модифицированный метод ASspi-MRI-a (Ankylosing Spondylitis Spine MRI Activity Score) [21];
- SPARCC (SPondyloArthritis Research Consortium of Canada scoring system) [22].

Анализ эффективности выполняли в популяции ИТТ (intention-to-treat), включавшей всех рандомизированных в исследование пациентов (по 114 в каждой группе), и в популяции РР (per protocol), состоявшей из пациентов, завершивших 16 нед исследования без значимых отклонений от протокола (112 в группе НТК, 111 в группе ПЛ). В целом 5 пациентов были исключены из популяции РР, поскольку они не завершили анализируемый период. Для оценки влияния НТК на воспалительные изменения в позвоночнике и крестцово-подвздошных суставах (КПС) выполнялась МРТ до первого введения НТК/ПЛ и на 16 нед. Результат МРТ оценивал центральный заслепленный специалист.

Параметры безопасности. В анализ безопасности включали данные о частоте возникновения нежелательных явлений (в том числе серьезных и связанных с терапией), результаты лабораторных исследований и объективного осмотра. В соответствии с терминологией, принятой в ICH E2A, нежелательное явление (НЯ) определялось как любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, выявленное у пациента или субъекта клинического исследования после применения исследуемой терапии, которое может и не иметь причинно-следственной связи с ее применением. Под нежелательными реакциями понимали все негативные реакции, связанные с применением исследуемой терапии [23]. Регистрация нежелательных явлений осуществлялась в соответствии с СТСАЕ v.4.03 (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Иммуногенность. Иммуногенность оценивали на основании определения связывающих

антител (CAT) в сыворотке крови пациентов. При обнаружении CAT пробу подвергали повторному анализу для определения нейтрализующей активности (НАТ). CAT определяли при помощи твердофазного иммуоферментного анализа (ИФА). НАТ оценивали с использованием клеточного теста на культуре клеток WENI-13VAR. Образцы крови для оценки иммуногенности забирались до первого введения НТК/плацебо и на 16 нед.

Статистический анализ. Расчет размера выборки был произведен на основании данных об эффективности ИЛ-17А у пациентов с активным АС. Было установлено, что для выявления значимых различий между группой исследуемого препарата и ПЛ по частоте достижения ответа ASAS40 на 16 нед в исследование необходимо включить 228 пациентов. Проверка гипотезы осуществлялась при следующих значениях ошибок: ошибка I рода — 2,5%; ошибка II рода — 10%; мощность критерия — 90%. В случае если границы 95% двустороннего доверительного интервала (ДИ) для разницы частоты достижения ответа ASAS40 в каждой группе превышали пред-установленную границу превосходства 0,0858 (8,58%), принималась гипотеза о превосходстве НТК над ПЛ. Статистический анализ проводили с применением двусторонней гипотезы при статистическом уровне значимости 0,05. Для отсутствующих данных использовали метод last observation carried forward (анализ эффективности). Для анализа нормально распределенных данных применяли двухвыборочный критерий Стьюдента, критерий Уэлча, дисперсионный анализ. Для сравнения данных, распределенных по закону, отличному от нормального, использовали критерий Манна–Уитни, критерий Вилкоксона, критерий Краскелла–Уоллиса, критерий Фридмана. Частоты анализировали с применением точного теста Фишера и критерия χ^2 Пирсона. Статистическую обработку результатов выполняли с использованием языка программирования R и программного обеспечения Statistica 10 (StatSoft, США).

Результаты

Исходные характеристики. 228 пациентов с подтвержденным диагнозом активного АС рандомизировали в группу НТК (n=114) или ПЛ (n=114). Анализируемый период 16 нед был завершен 223 пациентами: 4 пациента отзывали информированное согласие, 1 пациент выбыл из исследования по решению исследователя (рис. 2). Случаев досрочного выбывания из исследования по причинам, связанным с безопасностью, зафиксировано не было.

Демографическая характеристика пациентов и исходные данные по заболеванию были сопоставимы в обеих группах (табл. 1).

«RZhD», Smolensk, Russia; ¹⁷O.M.Filatov Moscow City Clinical Hospital 15, Moscow, Russia; ¹⁸State Budgetary Institution of Healthcare “Chelyabinsk Regional Clinical Hospital”, Chelyabinsk, Russia; ¹⁹Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Ministry of Defense of the Russian Federation, St-Petersburg, Russia; ²⁰Leningrad Regional Clinical Hospital, St-Petersburg, Russia; ²¹The first city clinical hospital named after E.E. Volosevich, Arkhangelsk, Russia; ²²JSC BIOCAD, Saint Petersburg, Russia. ¹⁴¹, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; ²³⁰, Bolshaya Podyacheskaya St., Saint Petersburg 190068; ^{334A}, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ⁶⁴, Nezavisimost Pr., Minsk, Republic of Belarus 220013; ⁵⁸, Semashko St., Minsk, Republic of Belarus 220045; ⁶²⁹, Nakhichevsky Lane, Rostov-on-Don, 344022; ⁷⁷, 1-st Stations Proezd, Saratov 410004; ⁸Saint Petersburg, Kavalergardskaya st., 26., 191015; ⁹¹⁹⁰, Rodionov St., Nizhny Novgorod 603126; ¹⁰¹, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022; ¹¹³, Berezhovaya st., Omsk, 644111; ¹²¹¹⁸, Baykal'skaya st, Irkutsk, 664046; ¹³²⁻⁴, Bolshaya Pirogovskaya st., Moscow, 119991; ^{14166A}, A. Yurin st., Barnaul, Altai Territory, 656050; ¹⁵⁴⁹, Butlerov St., Kazan 420012; ¹⁶¹⁵, 1stKrasnoflotskiy Ln., Smolensk 214025; ¹⁷²³, Veshnyakovskaya St., Moscow 111539; ¹⁸⁷⁰, Vorovsky st., Chelyabinsk, 454048; ¹⁹⁵, Klinicheskaya St., Saint-Petersburg, 194044; ²⁰⁴⁵⁻⁴⁹, Lunacharsky pr., St. Petersburg, 194291; ²¹¹, Suvarova st, Arkhangelsk, 163001; ^{2234A}, Svyazi St., Strelnya, Saint Petersburg 198515.

Контакты: Инна Зурабьевна Гайдукова. ubp1976@list.ru

Contacts: Inna Gaydukova. ubp1976@list.ru

Поступила 27.05.2020

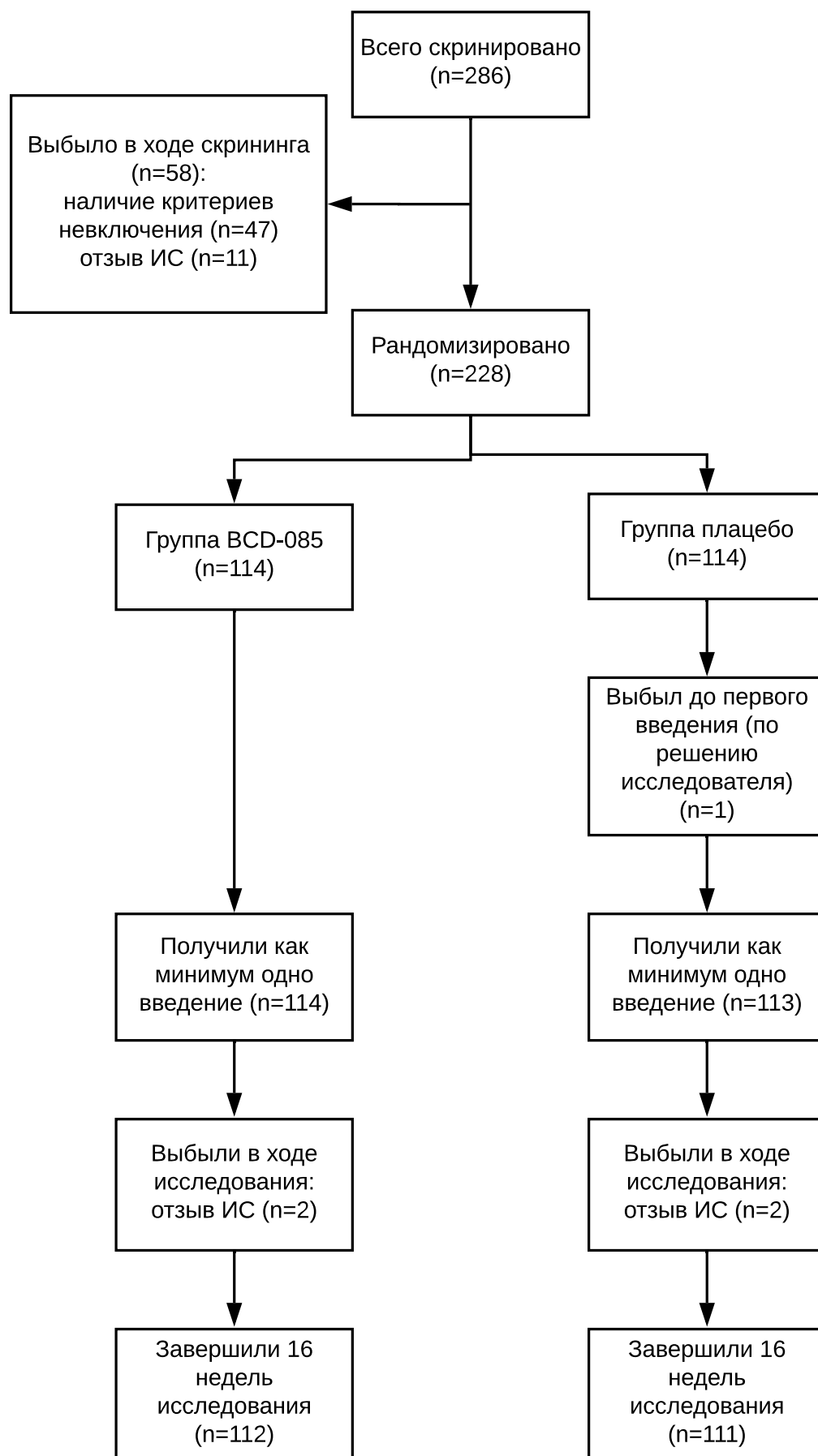


Рис. 2. Распределение пациентов по группам

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов

Показатель	Группа НТК (n=114)	Группа плацебо (n=114)
Возраст, годы, М (SD)	39,6 (9,7)	38,6 (10,3)
Мужской пол, n (%)	87 (76,3)	86 (75,4)
Масса тела, кг, М (SD)	78,4 (15,0)	79,7 (17,9)
Наличие HLA-B27, n (%)	102 (89,5)	107 (93,9)
Продолжительность заболевания, мес, М (SD)	54,3 (57,5)	50,0 (49,7)
Интенсивность боли в спине по ЧРШ, М (SD)	6,7 (1,7)	6,8 (1,5)
ASDAS-CPB, балл, М (SD)	3,9 (0,9)	4,0 (0,9)
BASDAI, балл, М (SD)	6,1 (1,6)	6,3 (1,5)
С-реактивный белок, мг/л, М (SD)	24,5 (26,6)	28,5 (31,9)
СОЭ, мм/ч, М (SD)	27,3 (23,3)	28,8 (23,8)
Предшествующее применение ингибиторов ФНОα		
Один ингибитор ФНО-α, n (%)	26 (22,8)	23 (20,2)
Два ингибитора ФНО-α, n (%)	2 (1,8)	2 (1,8)

Примечание: mean (SD) – среднее значение признака (стандартное отклонение); СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Подавляющее большинство рандомизированных пациентов были лица мужского пола. У 89,5% пациентов в группе НТК и у 93,9% в группе ПЛ было выявлено носительство HLA-B27. Средняя продолжительность АС (с момента возникновения симптомов) в обеих группах превышала 4 года, значения индекса ASDAS-CPB соответствовали очень высокой активности АС. Около 20% пациентов в обеих группах ранее получали ингибиторы ФНОα, при этом только в 2% случаев применялись два препарата данного класса.

Оценка эффективности

Первичный показатель эффективности. В популяции ИТТ ответ ASAS40 на 16 нед в группе НТК был достигнут в 40,4%, тогда как в группе ПЛ – в 2,6% случаев ($p < 0,0001$, 95% ДИ 27,4%; 48,1%) (рис. 3).

Вторичные показатели эффективности. ASAS20, ASAS5/6 и частичная ремиссия ASAS в группе НТК наблюдались значимо чаще, чем в группе ПЛ (рис. 3).

Уже через 4 нед после первого применения НТК снижение активности АС в группе НТК было более выраженным, чем в группе ПЛ, как по BASDAI (рис. 4 а), так и по ASDAS-CPB (рис. 4 б) ($p < 0,0001$). Эта динамика сохранялась на протяжении всего анализируемого периода, снижение BASDAI и ASDAS-CPB составляло в среднем 2,6 и 1,6 соответственно. В группе ПЛ, несмотря на первоначальную положительную динамику, активность заболевания в дальнейшем постепенно повышалась, индексы BASDAI и ASDAS-CPB вернулись к исходным значениям, превысив их на 16 нед на 0,1 и 0,3 балла соответственно.

Для оценки скорости достижения ответа на терапию были выбраны показатели, наиболее быстро реагирующие на лечение: интенсивность боли в спине и лабораторные маркеры воспаления (СРБ, СОЭ).

Интенсивность боли в спине оценивалась с помощью ЧРШ начиная с первой недели после первого введения НТК или ПЛ. Уже через неделю после начала терапии интенсивность боли в спине начала снижаться, при этом в группе НТК улучшение нарастало постепенно на протяжении всего анализируемого периода, достигнув максимальной выраженности к 16 нед (рис. 5). В течение 16 нед на фоне применения НТК интенсивность боли в спине снизилась с 6,7 до 3,7 по ЧРШ. В группе ПЛ наблюдалось кратковременное улучшение в течение первых 2 нед

с быстрой потерей ответа и возвращением к исходным значениям (с 6,8 до 7,1 по ЧРШ) к концу анализируемого периода. Несмотря на некоторые кратковременные положительные изменения в группе ПЛ, эффективность НТК была выше в каждой временной точке, начиная с недели 1 ($p < 0,0001$).

Лабораторные маркеры воспаления, СРБ и СОЭ, имели сходный характер изменений на протяжении анализируемого периода. Уже через 2 нед после первого введения НТК концентрация СРБ (рис. 6 а) и СОЭ (рис. 6 б) снизились до нормальных значений, при этом достигнутый ответ сохранялся вплоть до 16 нед. В группе НТК концентрация СРБ снизилась в среднем с 24,6 до 5,8 мг/л, СОЭ – с 26,0 до 7,9 мм/ч. В группе плацебо не отмечалось существенной динамики лабораторных маркеров воспаления по сравнению с исходными значениями (СРБ – 30,3 и 28,4 мг/л, СОЭ – 28,4 и 26,8 мм/ч соответственно).

Изменение качества жизни (КЖ) и работоспособности пациентов на фоне терапии оценивали с помощью опросников SF-36 и WPAI. Показатели физического и психологического компонентов КЖ в группе НТК увеличились по сравнению с исходными значениями, что

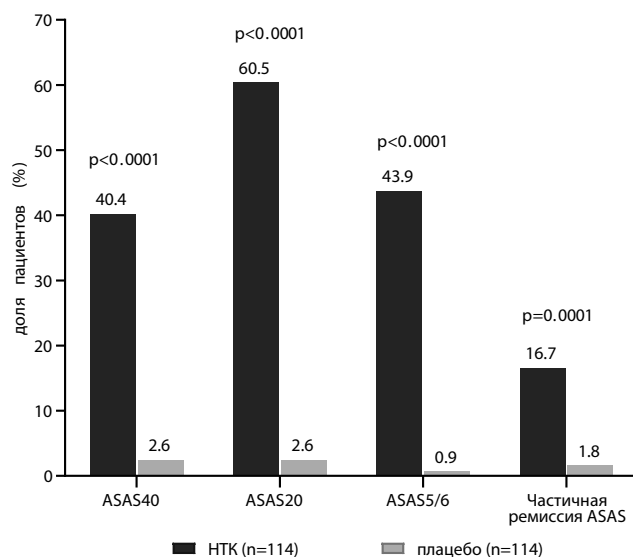
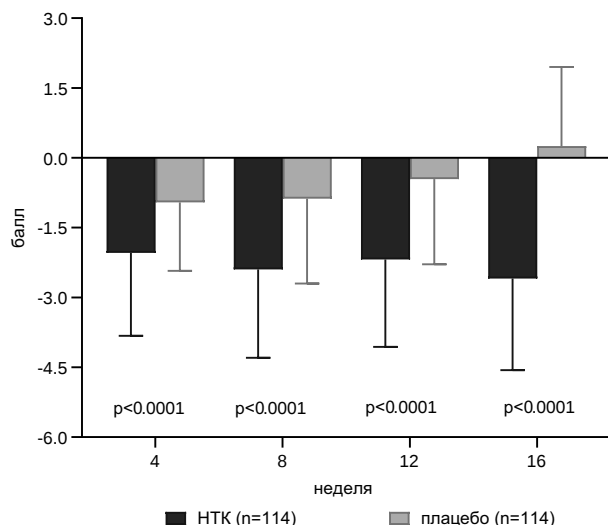


Рис. 3. Ответ на терапию по критериям ASAS на 16 нед (популяция ИТТ, n=228)

а. Динамика изменения индекса BASDAI относительно исходных значений



б. Динамика изменения индекса ASDAS-CPБ относительно исходных значений

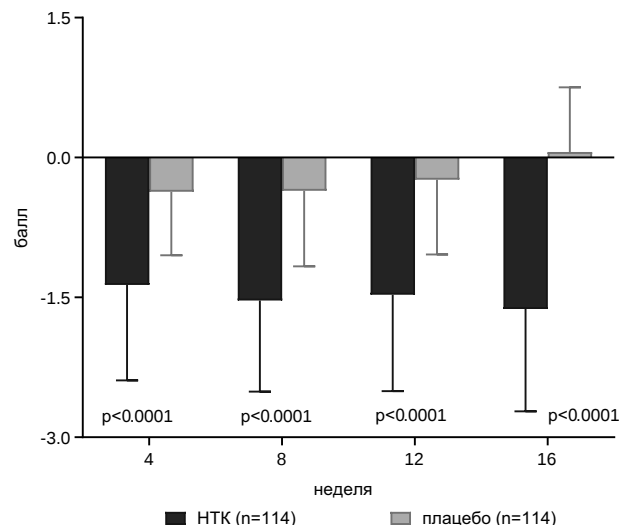
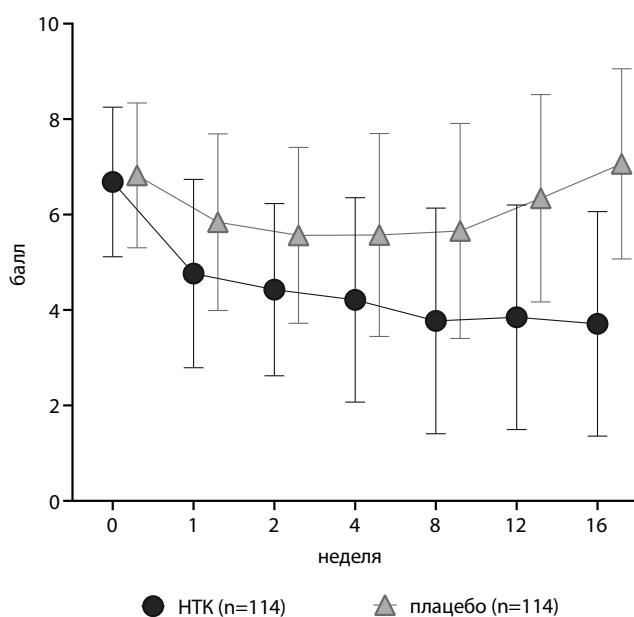


Рис. 4. Динамика индексов BASDAI (а) и ASDAS-CPБ (б) на протяжении 16 нед (популяция ИТТ, n=228); представлены средние значения и стандартные отклонения

соответствовало позитивной динамике обоих параметров (табл. 2). В группе ПЛ, несмотря на положительную динамику психологического компонента, физическое состояние пациентов к 16 нед ухудшилось. Оценка работоспособности по опроснику WPAI также показала более значимое улучшение в группе НТК по сравнению с группой ПЛ (см. табл. 2).

На основании результатов МРТ позвоночника было установлено, что уже через 16 нед после начала лечения НТК в шейном, грудном и поясничном отделе позвоночника количество очагов воспаления значимо снизилось. Аналогичная положительная динамика, но более выраженная по сравнению с группой ПЛ, была отмечена и по данным МРТ КПС (табл. 3).

Рис. 5. Динамика интенсивности боли в спине на протяжении 16 нед (популяция ИТТ, n=228), представлены средние значения и стандартные отклонения, $p < 0.0001$

Оценка безопасности

На протяжении анализируемого периода профиль безопасности НТК и ПЛ в целом был сопоставим (табл. 4). У 33,3% пациентов в группе НТК и у 25,4% пациентов в группе плацебо было зафиксировано как минимум одно НЯ ($p \geq 0,05$). Связанные с терапией НЯ выявлены у 16,7 и 8,8% пациентов соответственно ($p \geq 0,05$). Большинство НЯ имели легкую или среднюю степень тяжести, тяжелые НЯ (3 ст.) были зафиксированы у 3,5% пациентов в группе НТК и у 2,6% пациентов в группе ПЛ. У 1,8 и 0,9% пациентов, соответственно, тяжелые НЯ расценили как связанные с терапией ($p \geq 0,05$). НЯ 4 ст. выявлено не было. Два тяжелых НЯ в группе НТК отвечали критериям серьезности. У одного пациента после случайного падения была зарегистрирована сочетанная травма головы, спины и конечностей, потребовавшая госпитализации. Другому пациенту было проведено хирургическое лечение в связи с острым катаральным аппендицитом. Оба серьезных НЯ расценили как не связанные с терапией.

На протяжении 16 нед не было случаев прекращения участия в исследовании по причинам, связанным с безопасностью и летальными исходами. Наиболее частыми НЯ, выявленными более чем у 3% пациентов, были нарушения со стороны крови (анемия, нейтропения, лейкоцитоз), нарушения функции печени (повышение активности аланин- и/или аспартатаминотрансфераз (АЛТ и АСТ соответственно), а также повышение диастолического артериального давления (АД) (см. табл. 4).

Среди НЯ, представленных инфекционными заболеваниями, зарегистрировали один эпизод назофарингита и один эпизод инфекции верхних дыхательных путей (расценили как связанные с терапией). Местные реакции (гиперемия и/или припухлость в месте введения препарата/плацебо) встречались с сопоставимой частотой в группе НТК и группе ПЛ (1,8 и 0,9% соответственно, $p \geq 0,05$). Грибковых инфекций, суицидов и суицидальных попыток ни у одного из пациентов в рамках анализируемого периода не было. У двух пациентов группы плацебо отмечалось развитие увеита.

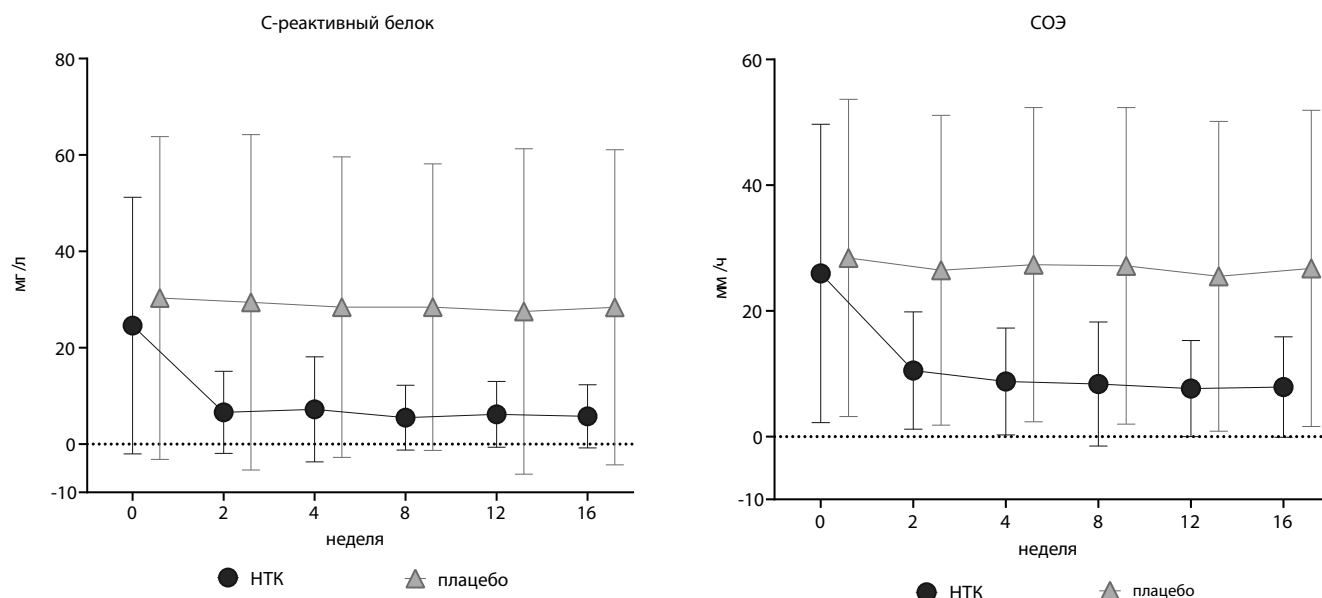


Рис. 6. Динамика уровня СРБ (а) и СОЭ (б) на протяжении 16 нед. (популяция ИТТ, n=228), представлены средние значения и стандартные отклонения, $p < 0,0001$

Нейтропения на фоне лечения НТК встречалась чаще, чем в группе ПЛ (7,0 и 0,9% соответственно, $p=0,035$). Частота связанной с лечением нейтропении составила 4,4 и 0,9% соответственно ($p=0,213$).

Оценка иммуногенности

В рамках анализируемого периода у одного пациента в группе НТК на 16 нед были выявлены связывающие антитела к препарату, нейтрализующая активность которых не была подтверждена.

Обсуждение

По результатам первых 16 нед исследования BCD-085-5/ASTERA было установлено, что НТК значимо

снижает активность АС в сравнении с ПЛ. Отмечено, что ответ ASAS40 формируется к 16 нед у 40,4% пациентов, получающих НТК в дозе 120 мг, в то время как эффективность ПЛ составила лишь 2,6%. В целом полученные данные согласуются с данными об эффективности других ингибиторов ИЛ-17А у пациентов с АС. Частота достижения ответа ASAS40 в клинических исследованиях III фазы с применением ингибиторов ИЛ17 А на 16 нед варьировала от 36 до 52% в зависимости от предшествующей терапии ингибиторами ФНО- α [8–10].

При анализе доступных публикаций обращает на себя внимание большая эффективность ПЛ в сравнении с результатами, полученными в рамках BCD-085-5/ASTERA. Так, по данным ранее опубликованных клинических исследований с применением ингибиторов

Таблица 2. Динамика показателей КЖ и работоспособности (популяция ИТТ, n=228)

Показатель	Группа НТК (n=114)		Группа плацебо (n=114)		p*
	Скрининг	16 нед	Скрининг	16 нед	
Качество жизни (опросник SF-36)					
Физический компонент	31,1 (7,9)	37,4 (8,5)	29,9 (8,2)	27,1 (7,5)	<0,0001
Психологический компонент	47,4 (10,6)	49,9 (8,9)	45,8 (11,2)	46,8 (11,2)	0,025
Нарушение работоспособности и деятельности (опросник WPAI)					
Абсентеизм,%	19,4 (33,7)	14,2 (27,4)	3,1 (9,2)	10,3 (20,6)	0,001
Презентеизм,%	50,6 (27,9)	53,2 (21,8)	33,1 (22,3)	59,5 (25,3)	<0,0001
Общее снижение производительности наемного труда,%	58,6 (29,5)	58,9 (24,7)	35,4 (23,1)	64,9 (24,5)	<0,0001
Снижение повседневной активности,%	58,6 (24,1)	59,5 (21,8)	35,0 (21,1)	61,5 (23,0)	<0,0001

Примечание: представлены средние значения и стандартные отклонения; * – значение p для сравнения группы НТК и плацебо на 16 нед.

Таблица 3. Динамика воспалительных изменений в позвоночнике и КПС на 16 нед относительно исходных значений по данным МРТ (популяция ИТТ, n=228)

Показатель	Группа НТК (n=114)	Группа плацебо (n=114)	p*
Изменение счета по Берлинскому модифицированному методу	-2,2 (2,8)	-0,3 (1,6)	<0,0001
Изменение индекса SPARCC	-3,8 (6,7)	-1,8 (4,1)	0,008

Примечание: представлены средние значения и стандартные отклонения, * – значение p для сравнения группы НТК и плацебо (критерий Манна–Уитни).

Таблица 4. Общие данные по безопасности применения НТК и плацебо на протяжении 16 нед исследования, n (%)

Показатель	Группа НТК (n=114)	Группа плацебо (n=114)	p
Любые НЯ	38 (33,3)	29 (25,4)	0,245
Связанные с терапией НЯ	19 (16,7)	10 (8,8)	0,112
Тяжелые НЯ (3–4 ст.)	4 (3,5%)	3 (2,6)	1,00
Связанные с терапией тяжелые НЯ	2 (1,8%)	1 (0,9)	1,00
Серьезные НЯ	2 (1,8%)	0	0,498
Связанные с терапией серьезные НЯ	0	0	-
Выбыло из исследования по причинам, связанным с безопасностью	0	0	-
Тяжелые НЯ			p
Нейтропения (3 ст.)	1 (0,9)	1 (0,9)	1,00
Повышение активности АЛТ (3 ст.)	1 (0,9)	0	1,00
Повышение диастолического АД (3 ст.)	0	2 (1,8)	0,498
Острый аппендицит (3 ст.)	1 (0,9)	0	1,00
Сочетанная травма (3 ст.)	1 (0,9)	0	1,00
Частые (>3%) НЯ			
Лимфоцитоз	3 (2,6)	5 (4,4)	0,722
Анемия	0	5 (4,4)	1,00
Нейтропения	8 (7,0)	1 (0,9)	0,035
Повышение диастолического АД	2 (1,8)	5 (4,4)	0,446
Повышение активности АЛТ	7 (6,1)	4 (3,5)	0,539
Повышение активности АСТ	4 (3,5)	2 (1,8)	0,683
Связанные с терапией НЯ			
Повышение активности АЛТ	7 (6,1)	3 (2,6)	0,333
Повышение активности АСТ	4 (3,5)	2 (1,8)	0,683
Повышение АД	2 (1,8)	0	0,498
Повышение систолического АД	1 (0,9)	0	1,00
Анемия	0	1 (0,9)	1,00
Лейкопения	3 (2,6)	1 (0,9)	0,622
Лимфопения	2 (1,8%)	0	0,498
Лимфоцитоз	0	1 (0,9)	1,00
Нейтропения	5 (4,4)	1 (0,9)	0,213
Гипергликемия	1 (0,9)	1 (0,9)	1,00
Повышение уровня общего холестерина	0	1 (0,9)	1,00
Острые респираторные вирусные инфекции	1 (0,9)	0	1,00
Инфекции верхних дыхательных путей	0	1 (0,9)	1,00
Назофарингит	1 (0,9)	0	1,00
Местные реакции	2 (1,8%)	1 (0,9)	1,00
Аллергический отек тканей лица	0	1 (0,9)	1,00

ИЛ-17А, число пациентов с улучшением, соответствующим ответу ASAS40, на фоне применения ПЛ составляет 11–28% [8–10]. Низкая частота эффекта терапии в группе ПЛ в исследовании BCD-085-5/ASTERA была показана и по другим критериям ASAS (ASAS20, ASAS5/6, частичная ремиссия). Вероятно, различия в эффективности ПЛ, по сравнению с другими клиническими исследованиями, обусловлены субъективностью оцениваемого параметра. Ответ ASAS40 определяется на основании оценок четырех доменов ASAS, представляющих собой шкалы, заполняемые пациентом на основании собственной оценки своего состояния. В ходе исследования все параметры, оцениваемые пациентом самостоятельно (BASDAI, интенсивность боли в спине), в группе ПЛ имели сходную динамику, а именно первоначальное улучшение с последующим возвращением к исходным значениям. По-видимому, указанные изменения были связаны с заслепленным дизайном и ожиданиями пациента от исследуемой терапии.

В отличие от заполняемых пациентом опросников, положительная динамика СРБ и СОЭ в группе ПЛ отсутствовала, также не было выявлено существенного уменьшения воспалительных изменений в позвоночнике и КПС по данным МРТ. Кроме того, не отмечалось улучшения по индексу ASDAS-СРБ, что в большей степени обусловлено отсутствием динамики уровня СРБ.

Эффект терапии НТК развивался достаточно быстро. Уже через неделю после первого введения препарата было отмечено уменьшение интенсивности боли в спине и лабораторных маркеров воспаления. Оценка активности АС по индексам BASDAI и ASDAS-СРБ показала развитие значимого улучшения в группе НТК всего через месяц после начала терапии, достигнутый эффект стабильно сохранялся на протяжении 16 нед исследования. При этом на протяжении первых четырех недель лечения снижение активности заболевания достигает максимальной выраженности.

Согласно существующим рекомендациям по лечению АС, ингибиторы ИЛ-17А следует использовать у пациентов с неэффективностью ингибиторов ФНО α [11, 12, 24]. В исследование BCD-085-5/ASTERA включались как больные, ранее не получавшие ГИБП, так и пациенты с неэффективностью ингибиторов ФНО- α . Таким образом, эффективность и безопасность НТК была исследована в обеих группах больных.

По профилю безопасности НТК в целом был сопоставим с ПЛ. Наиболее частыми НЯ были повышение активности печеночных трансаминаз и нейтропения. Нейтропения явилась единственным НЯ, частота возникновения которого в группе НТК была выше, чем в группе лиц, получавших ПЛ. Нейтропения была также ранее описана при использовании секукинумаба и иксекизумаба [25, 26]. Можно предположить, что для ингибиторов ИЛ-17А нейтропения является класс-специфическим НЯ. Следует отметить, что в приведенном исследовании нейтропения не ассоциировалась с инфекциями и не привела к отмене НТК. Тяжелые НЯ регистрировались в единичных случаях. Ни одно из НЯ, отвечавших критериям серьезности, не имела связи с терапией. В ходе анализируемого периода не было зафиксировано грибковых инфекций, воспалительных заболеваний кишечника и суицидов. Местные реакции выявлялись в обеих группах не более чем у 2% пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Лапшина СА, Дубинина ТВ, Бадюкин ВВ и др. Ингибиторы фактора некроза опухоли А в лечении аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1S):75-79 [Lapshina SA, Dubinina TV, Badukin VV, et al. Tumor necrosis factor- α inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(Suppl. 1):75-79 (in Russ)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-75-79
- Белов ВС. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами и инфекции у больных ревматоидным артритом: актуальность и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):322-330. [Belov BS. Biological therapy and infections in patients with rheumatoid arthritis: relevance and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* = Rheumatology Science and Practice. 2014;52(3):322-330. (in Russ)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-322-330
- Prado MS, Bendtzen K, Andrade LEC. Biological anti-TNF drugs: immunogenicity underlying treatment failure and adverse events. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13(9): 985-95. doi: 10.1080/17425255.2017.1360280.
- Kalden JR, Schulze-Koops H. Immunogenicity and loss of response to TNF inhibitors: implications for rheumatoid arthritis treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(12):707-18. doi: 10.1038/nrrheum.2017.187
- Miossec P. Update on interleukin-17: a role in the pathogenesis of inflammatory arthritis and implication for clinical practice. *RMD Open*. 2017;3(1):e000284. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000284
- Cheung PP. Anti-IL17A in Axial Spondyloarthritis-Where Are We At? *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:1. doi: 10.3389/fmed.2017.00001
- Tahir H. Therapies in ankylosing spondylitis-from clinical trials to clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2018; 57(suppl6):vi23-vi28. doi:10.1093/rheumatology/key152
- Van der Heijde D, Cheng-Chu Wei J, Dougados M, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16-week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10163):2441-51. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31946-9
- Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med*. 2015;373(26):2534-48. doi:10.1056/NEJMoa1505066
- Deodhar A, Poddubny D, Pacheco-Tena C, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2019;71(4):599-611. doi: 10.1002/art.40753
- Van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770
- Насонов ЕЛ. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. *Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. *Rheumatology*]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)]
- Torgutalp M, Poddubny D. IL-17 inhibition in axial spondyloarthritis: current and future perspectives. *Expert Opin Biol Ther*. 2019;6:1-11. doi: 10.1080/14712598.2019.1605352
- Baraliakos X, Kivitz AJ, Deodhar AA, et al. Long-term effects of interleukin-17A inhibition with secukinumab in active ankylosing spondylitis: 3-year efficacy and safety results from an extension of the Phase 3 MEASURE 1 trial. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(1): 50-55
- Reich K, Blauvelt A, Armstrong A, et al. Secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, exhibits minimal immunogenicity in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2017;176(3):752-58. doi: 10.1111/bjd.14965
- Mazurov V, Erdes S, Kunder E, et al. OP0028 Efficacy and safety of BCD-085, a novel il-17 inhibitor, in ankylosing spondylitis.

Выводы

1. Результаты 16 нед лечения оригинальным моноклональным антителом против ИЛ-17А – НТК в разовой дозе 120 мг показали его превосходство над ПЛ в отношении клинических, лабораторных и инструментальных признаков активности АС.

2. Применение НТК характеризуется быстрым формированием ответа на терапию, благоприятным профилем безопасности и низкой иммуногенностью.

Долгосрочная эффективность и безопасность НТК у пациентов с активным АС будет изучена в продолжающемся исследовании III фазы BCD-085-5/ASTERA.

Дополнительная информация

Автор Еремеева А.В. является сотрудником компании ЗАО «БИОКАД».

Исследование спонсировалось ЗАО «БИОКАД». Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Supplementary information

Eremeeva A.V. is employee of JSC BIOCAD.

Funding: this study was supported by JSC BIOCAD. The final manuscript was approved by all authors. The authors did not receive honorarium for the manuscript. No conflict of interest was declared.

- Results of phase 2 clinical study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2). doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.2380
17. Samtsov AV, Khairutdinov VR, Bakulev AA, et al. Efficacy and Safety of BCD-085, a Novel Interleukin-17 Inhibitor. Results of Phase II Clinical Trial in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2017;5:52–63. doi: 10.25208/0042-4609-2017-93-5-52-63
 18. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68 (suppl 2): ii1–44. doi: 10.1136/ard.2008.104018
 19. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics.* 1993; 4 (pg. 353–65). doi: 10.2165/00019053-199304050-00006
 20. Lins L, Carvalho FM. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE Open Med.* 2016;4:2050312116671725. doi:10.1177/2050312116671725
 21. Braun J, Baraliakos X, Golder W, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum* 2003;48(4):1126–36. doi: 10.1002/art.10883
 22. Maksymowych WP, Inman RD, Salonen D, et al. Spondyloarthritis research Consortium of Canada magnetic resonance imaging index for assessment of sacroiliac joint inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2005;53(5):703–9. doi: 10.1002/art.21445
 23. ICH E2A Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting. 1995
 24. Гайдук ИЗ, Ребров АП, Лапшина СА и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):474–484. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Lapshina SA, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and biological agents for the treatment of axial spondyloarthritis. Recommendations of the Spondyloarthritis Study Group of Experts, All-Russian Public Organization «The Association of Rheumatology of Russia». *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(5):474–484 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-474-484
 25. Cosentyx Assessment report. EMA/CHMP/389874/2014
 26. Taltz Assessment report. EMA/59447/2018

Мазуров В.И. <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>
 Гайдук И.З. <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>
 Эрдес Ш. <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>
 Дубинина Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-1771-6246>
 Пристром А.М. <https://orcid.org/0000-0002-5782-8832>
 Кундер Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-6391-7703>
 Сорока Н.Ф. <https://orcid.org/0000-0002-9915-2965>
 Кастаная А.А. <https://orcid.org/0000-0002-1170-8691>
 Поварова Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-7304-6769>
 Жугрова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-8622-5205>
 Плаксина Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-6927-1752>
 Шестерня П.А. <https://orcid.org/0000-0001-8652-1410>
 Кропотина Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-0689-8646>
 Антипова О.В. <https://orcid.org/0000-0002-6133-4034>
 Смолярчук Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-2615-7167>
 Цюпа О.А. <https://orcid.org/0000-0002-6297-4279>
 Абдулганиева Д.И. <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>
 Лапшина С.А. <https://orcid.org/0000-0001-5474-8565>
 Кречикова Д.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1207-6144>
 Гордеев И.Г. <https://orcid.org/0000-0002-3233-4369>
 Несмеянова О.Б. <https://orcid.org/0000-0002-5599-8248>
 Тыренко В.В. <https://orcid.org/0000-0002-0470-1109>
 Иливанова Е.П. <https://orcid.org/0000-0002-9312-3768>
 Стрелкова А.В. <https://orcid.org/0000-0002-9077-889X>
 Еремеева А.В. <https://orcid.org/0000-0002-1267-0074>

Есть ли альтернатива внутримышечным инъекциям диклофенака для контролирования сильной боли? Результаты рандомизированного, контролируемого частично слепого исследования ФОРСАЖ

Каратеев А.Е.¹, Погожева Е.Ю.¹, Филатова Е.С.¹, Лиля А.М.^{1,2}, Амирджанова В.Н.¹, Нестеренко В.А.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия. ²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия. ¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А ²125993, Москва, Баррикадная ул., 2/1

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia ² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, MoH, Moscow, Russia. ¹34A Kashirskoe Shosse, Moscow 115522 ²2/1 Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Contacts: Andrey Karateev; aekarat@yandex.ru

Поступила 13.04.2020

Диклофенак калия саше (ДКС) — новая быстрорастворимая форма диклофенака, обладающая высоким анальгетическим потенциалом.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность ДКС и в/м инъекций диклофенака при острой интенсивной боли у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ).

Материал и методы. Исследуемую группу составили 30 больных РЗ, 53,3% женщин и 46,7% мужчин, средний возраст $41,8 \pm 10,7$ лет, с выраженной острой болью (≥ 7 см по визуальной аналоговой шкале, ВАШ 0–10 см). После подписания информированного согласия пациенты рандомизированно вошли в две группы: в группе 1 был назначен ДКС 50 мг 3 раза в день, во группе 2 — диклофенак 75 мг в/м 2 раза в день. Первое введение препаратов было проведено в «слепом» режиме: больные группы 1, кроме раствора ДКС, получили в/м инъекцию плацебо (ПЛ), больные группы 2, кроме в/м диклофенака, — ПЛ перорального препарата. Курс лечения составил 3 дня. Анальгетический эффект оценивался через 15, 30, 60, 120, 180 мин после первого назначения, затем 3 раза в день и на утро 4-го дня. Так же была проведена оценка динамики биомаркеров в сыворотке крови: СРБ, ИЛ-6 и субстанции Р (суб Р).

Результаты. В группе 1 снижение боли отмечалось уже через 15 мин — с $8,1 \pm 0,8$ до $5,7 \pm 1,7$ см ВАШ ($p=0,012$), в дальнейшем эффект терапии нарастал. В группе 2 достоверное снижение выраженности боли отмечалось через 1 ч после начала лечения — с $7,6 \pm 0,7$ до $4,5 \pm 1,9$ см ВАШ ($p=0,04$). Через 15 и 30 мин анальгетический эффект оказался более значимым в группе 1 по сравнению с группой 2 ($p=0,019$; $p=0,037$). Начиная с 3-го часа после начала лечения статистически значимого различия по уровню боли между исследуемыми группами уже не наблюдалось. К утру 4-го дня уменьшение боли по сравнению с исходным уровнем составило в группе 1 — $4,5 \pm 2,6$, в группе 2 — $3,6 \pm 1,4$ см ВАШ ($p=0,545$). Снижение выраженности функциональных нарушений составило $3,7 \pm 1,9$ и $3,3 \pm 1,3$ см ВАШ соответственно ($p=0,837$). Число больных, оценивших результат терапии как «хороший» и «отличный», составило в группе 1 — 77,0%, в группе 2 — 61,5% ($p=0,302$). Не было выявлено корреляции между изменениями интенсивности боли и динамикой концентрации СРБ, ИЛ6 и суб. Р. В группе 1 были отмечены 3 случая диспепсии, в двух случаях ставшие причиной отмены терапии. В группе 2 также были отмечены 2 случая диспепсии, ставшие причиной отмены лечения, а также один случай артериальной гипертензии и развития язвы желудка.

Заключение. ДКС не уступает по выраженности обезболивающего эффекта и быстроте действия в/м инъекциям диклофенака. Число нежелательных лекарственных реакций при использовании ДКС ниже, чем на фоне в/м инъекций диклофенака.

Ключевые слова: острая боль, диклофенак калия саше, внутримышечные инъекции диклофенака.

Для ссылки: Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю., Филатова Е.С. и др. Есть ли альтернатива внутримышечным инъекциям диклофенака для купирования сильной боли? Результаты рандомизированного, контролируемого частично слепого исследования ФОРСАЖ. Научно-практическая ревматология 2020;58 (4): 387–394.

IS THERE AN ALTERNATIVE TO DICLOFENAC I/M INJECTIONS FOR RAPID RELIEF OF SEVERE PAIN? RESULTS OF RANDOMIZED CONTROLLED AND PARTIALLY BLIND FORSAJE STUDY

Karateev A.E.¹, Pogozheva E.Yu.¹, Filatova E.S.¹, Lila A.M.^{1,2}, Amirdjanova V.N.¹, Nesterenko V.A.¹

Diclofenac Potassium sachets (DPS) is a new faster-absorption and rapid onset of pain relief drug dosage form of Diclofenac with high analgesic potential.

Objective. To assess efficacy and safety of Diclofenac sachets and intramuscular injections in relieving acute pain in patients with rheumatic diseases (RDs).

Materials and methods: The study group included 30 RD patients, 53.3% females and 46.7% males, mean age 41.8 ± 10.7 years, with severe acute pain (≥ 7 cm VAS pain rating, VAS 0–10 cm). After signing informed consent patients were randomized into DPS 50 mg t.i.d. and Diclofenac 75 mg i/m b.i.d. The first administration of Diclofenac was blind, i.e., patients from both groups were also administered placebo — either placebo injection in Group 1 randomized to sachet or placebo sachet in Group 2. The study lasted for 3 days. Level of analgesia was assessed in 15, 30, 60, 120, 180 minutes after the first administration, then three times a day during two following days and in the morning on day 4. Serum levels of CRP, IL-6 and P substance biomarkers were also monitored.

Results. Pain relief in Group 1 was documented already in 15 min after administration — from 8.1 ± 0.8 to 5.7 ± 1.7 cm VAS ($p=0.012$), with continuing increase of analgesic effect thereafter. Group 2 demonstrated significant pain relief in

1 hour after Diclofenac administration – from 7.6 ± 0.7 to 4.5 ± 1.9 cm VAS ($p=0.04$). Based on obtained data analgesic effect was more powerful in Group 1 vs Group 2 in 15 and 30 minutes after drug administration ($p=0.019$; $p=0.037$). Starting from the 3rd hour post-administration there was no statistically significant difference in pain intensity between the two groups. Final assessment in the morning on day 4 showed significant pain reduction by 4.5 ± 2.6 cm VAS in Group 1 vs baseline, and by 3.6 ± 1.4 cm VAS in Group 2 ($p=0.545$). Functional improvement in both groups reached 3.7 ± 1.9 and 3.3 ± 1.3 cm VAS, respectively ($p=0.837$). The results were rated as “good” and “excellent” by 77.0% in Group 1, and 61.5% – in Group 2 ($p=0.302$). No correlation between decreasing pain intensity and fluctuating CRP, IL-6, and substance P concentrations was established. Three patients from Group 1 reported new-onset dyspepsia, resulting in discontinuation of treatment in 2 of them. Similarly, 2 discontinuations occurred in 2 patients with new-onset dyspepsia in Group 2, plus one additional withdrawal due to gastric ulcer and elevated blood pressure.

Conclusion. DPS is not inferior to i/m Diclofenac injections in terms of analgesic potential and rapid onset of pain relief. Oral intake is associated with fewer adverse reactions compared to i/m injections.

Key words: acute pain, Diclofenac Potassium sachets, intramuscular Diclofenac injections, efficacy, safety

For reference: Karateev A.E., Pogozheva E.Yu., Filatova E.S. и др. Is there an alternative to Diclofenac i/m injections for rapid relief of severe pain?

Results of randomized controlled and partially blind FORSAJE study. Nauchno-Practicheskaya Revmatologia=Rheumatology Science and

Practice. 2020; 58(4): 387–394 (In Russ.)

doi: 10.47360/1995-4484-2020-387-394

Острая боль, вызванная воспалением или повреждением тканей, – основное и наиболее тягостное проявление скелетно-мышечных заболеваний и травм. Острая боль вызывает системную реакцию организма, связанную с физическим и психологическим дистрессом и сопровождающуюся активацией вегетативной нервной системы, гиперпродукцией гормонов и биологически активных субстанций (кортизол, катехоламины, цитокины и др.), а также возбуждением центральной нервной системы. Это приводит к неблагоприятным гемодинамическим реакциям (артериальная гипертензия, тахикардия), протромботическим сдвигам в свертывающей системе крови, развитию тревожности или, напротив, депрессивного состояния. Поэтому острая боль не только вызывает страдания и снижение качества жизни, но и представляет серьезную угрозу здоровью, способствуя развитию висцеральных осложнений и прогрессированию коморбидных заболеваний [1–4]. Большое медицинское и социальное значение рационального обезболивания подчеркивается в декларации Всемирной организации здравоохранения, опубликованной в 2014 г.: «Облегчать боль и страдания – этический долг медицинских работников» («ethical duty of health care professionals to alleviate pain and suffering») [5]. Поэтому важной задачей любого врача, который занимается лечением пациента, испытывающего острую интенсивную боль, становится ее быстрое и максимально полное устранение. Основную позицию среди лекарственных средств, используемых для ургентного обезболивания, занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). При этом многие врачи предпочитают использовать для лечения острой/подострой боли парентеральные формы этих лекарств, наиболее часто внутримышечное (в/м) введение, считая, что это позволит добиться более быстрого клинического результата [1, 6].

Одним из наиболее популярных НПВП для в/м инъекций является диклофенак. Это проверенный временем препарат с хорошим анальгетическим и противовоспалительным потенциалом, эффективный как при острой, так и хронической боли. Однако в/м инъекции этого препарата могут вызывать серьезные локальные осложнения – инфицирование с формированием абсцессов, некроз подкожной клетчатки (синдром Николау), повреждение мышц и нервов. Хотя эти осложнения возникают достаточно редко (0,02%–0,05%), тем не менее они представляют реальную угрозу здоровью и жизни пациентов, что вызывает большое беспокойство практикующих врачей и организаторов медицины [7–11]. Поэтому несомненный интерес представляет появление новых пероральных форм диклофенака, обладающих быстроедействием, сопоставимым с в/м инъекциями этого препарата. Так, в клиническую

практику нашей страны вошло новое лекарственное средство – диклофенак калия саше (ДКС) для приготовления раствора, фармакологические свойства которого обеспечивают начало анальгетического эффекта уже через 10 мин после перорального приема [12]. До настоящего времени в нашей стране не проводилось сравнение эффективности ДКС и в/м инъекций диклофенака.

Цель исследования – сравнить эффективность и безопасность ДКС и в/м инъекций диклофенака для лечения острой интенсивной скелетно-мышечной боли.

Материал и методы

В рандомизированное, контролируемое исследование ФОРСАЖ (Форсированное Обезболивание: Ритм Снижения Активных Жалоб) были включены 30 пациентов с ревматическими заболеваниями, находившихся на стационарном лечении в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, которые соответствовали следующим критериям включения:

1. Возраст старше 18 лет.
2. Ревматическое заболевание: остеоартрит (ОА), спондилоартрит (СпА), ревматоидный артрит (РА), неспецифическая боль в спине (НБС).
3. Появление или усиление скелетно-мышечной боли в течение последних 1–7 дней.
4. Выраженность боли ≥ 7 см по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ), где 0 см – нет боли, 10 см – максимальная боль, которую можно себе представить.
5. Наличие выраженных ограничений функции, связанных с болью (≥ 5 см по 10-сантиметровой ВАШ, где 0 см – нет ограничений, 10 см – невозможность двигаться из-за боли).

Критериями исключения были противопоказания или ограничения для использования НПВП (наличие клинически выраженных заболеваний сердечно-сосудистой системы, высокий риск кардиоваскулярных осложнений (SCORE >4), эрозивно-язвенных изменений ЖКТ и др.), в соответствии с российскими рекомендациями по рациональному использованию НПВП [10].

Клиническая характеристика группы представлена в табл. 1. Число мужчин и женщин было примерно одинаковым, преобладали пациенты молодого и среднего возраста, страдающие спондилоартритами (анкилозирующий спондилит, псориатический артрит).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты были последовательно через одного включены в 2 исследуемые группы по 15 человек (1 и 2). Пациенты

группы 1 получали ДКС (Диалрапид) 50 мг в виде раствора в 100–150 мл воды 3 раза в день; пациенты группы 2 получали диклофенак в виде в/м инъекций 3 мл (75 мг) 2 раза в день.

Для обеспечения «слепой» оценки результата применения первой дозы препарата пациентам группы 1 после принятия раствора ДКС была проведена инъекция плацебо (3 мл физиологического раствора), пациенты группы 2 перорально приняли плацебо (тоник без газа), а затем им было проведено в/м введение диклофенака. Все последующие приемы или в/м инъекции препаратов проводились без использования плацебо (открытая фаза). Курс лечения продолжался в течение 3 дней.

Результаты лечения оценивались через 15, 30, 60, 120 и 180 мин после первого приема/инъекции препаратов, в дальнейшем — 3 раза в сутки (в 09:00, 15:00 и 21:00). Последняя оценка состояния пациентов проводилась в 09:00 на 4-й день.

Основным критерием оценки эффективности препаратов являлась динамика боли по ВАШ 0–10 см. Дополнительными критериями оценки была динамика функциональных нарушений по ВАШ 0–10 см, а также мнение пациентов о результатах лечения на 4-й день наблюдения (шкала 0–5 баллов, где 0 — отсутствие эффекта, 5 — превосходный эффект).

Учитывались все нежелательные лекарственные реакции (НЛР), возникшие на фоне проводимой терапии. Мы также провели анализ влияния терапии на показатели гемодинамики — артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Также была проведена оценка концентрации трех биомаркеров (до и после лечения): С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина (ИЛ) 6 и субстанции Р (суб. Р) в сыворотке крови. СРБ определялся методом нефелометрии, ИЛ6 и суб Р — иммуноферментным анализом с использованием реагентов Cloud-Clone Corp. (США). Образцы крови для получения сыворотки забирались утром первого дня исследования (до приема препаратов) и утром 4-го дня. Для сравнения уровня биомаркеров у пациентов и здоровых лиц были получены образцы крови у 8 добровольцев, соответствующих пациентам по возрасту и полу и не имевших хронических заболеваний.

Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 8 от 21 марта 2019 г.).

Информация из исследовательских карт была использована для создания единой компьютерной базы данных и последующего статистического анализа. Математическая обработка данных приводилась с помощью программы SPSS 17.0. Количественные показатели представлены в виде $M \pm \sigma$, при отсутствии нормального распределения признака — в виде медианы (Me), 25 и 75 перцентилей, качественные параметры — в виде процентного отношения. При сравнении количественных значений применялся критерий Уилкоксона для связанных выборок, критерий Манна–Уитни для независимых выборок, качественных параметров — точный тест Фишера. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В группе 1 статистически значимое уменьшение интенсивности боли отмечалось уже через 15 мин после начала лечения: с $8,1 \pm 0,8$ до $5,7 \pm 1,7$ см ВАШ ($p=0,012$), в дальнейшем эффект терапии нарастал (рис. 1 а). В группе 2 статистически значимое снижение выраженности

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемой группы (N=30)

Параметры	Значение
Пол Ж: М, %	53,3:46,7
Возраст, лет	$41,8 \pm 10,7$
ИМТ, кг/м ²	$25,9 \pm 4,1$
ИМТ ≥ 30 , %	14,3
Диагнозы, %:	
Спондилоартриты	65,5
Ревматоидный артрит	24,1
Остеоартрит	3,4
Неспецифическая боль в спине	6,9
ФАКТОРЫ РИСКА	
ЖКТ:	
Язвенный анамнез	3,4
Диспепсия	44,8
Прием глюкокортикоидов	37,9
ССС:	
SCORE 1–4	13,8
Артериальная гипертензия	13,8
Сахарный диабет 2 типа	3,4
Курение, %	27,6

болевого ощущения было зафиксировано лишь через 1 ч после начала лечения: с $7,6 \pm 0,7$ до $4,5 \pm 1,9$ см ВАШ ($p=0,04$). Через 15 и 30 мин анальгетический эффект оказался более значимым в группе 1 по сравнению с группой 2 ($p=0,019$; $p=0,037$). Начиная с 3-го часа после начала лечения статистически значимого различия по уровню боли между исследуемыми группами уже не наблюдалось, за исключением ее интенсивности при оценке в 21:00 первого дня

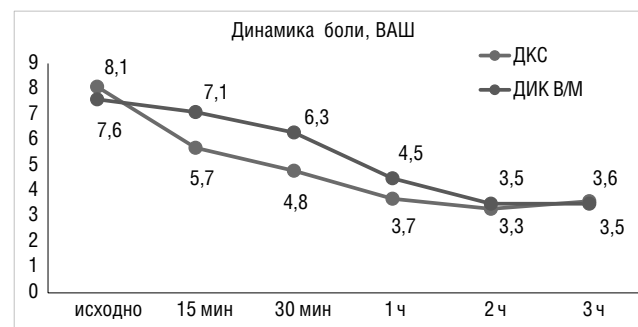


Рис. 1а. Динамика интенсивности боли в покое (первые 3 ч после начала лечения)

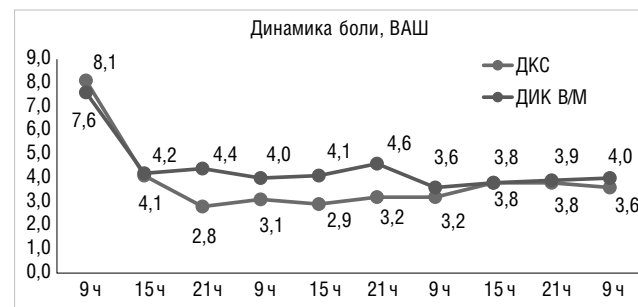


Рис. 1б. Динамика интенсивности боли в покое (с утра первого дня до утра четвертого дня наблюдения)

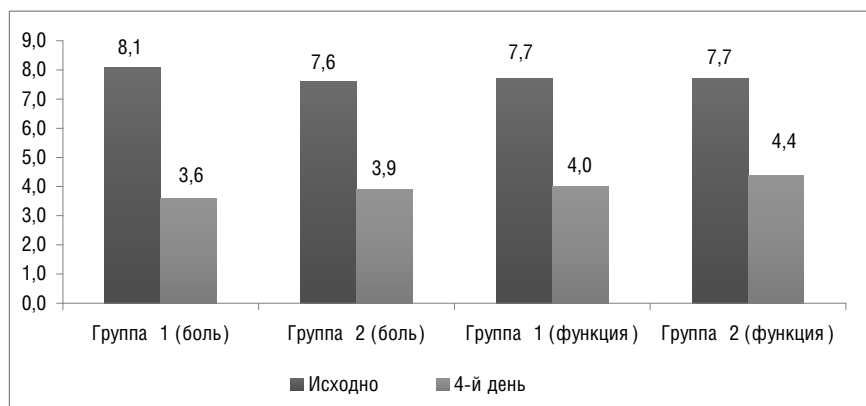


Рис. 2. Динамика боли в покое и функциональных нарушений на фоне лечения

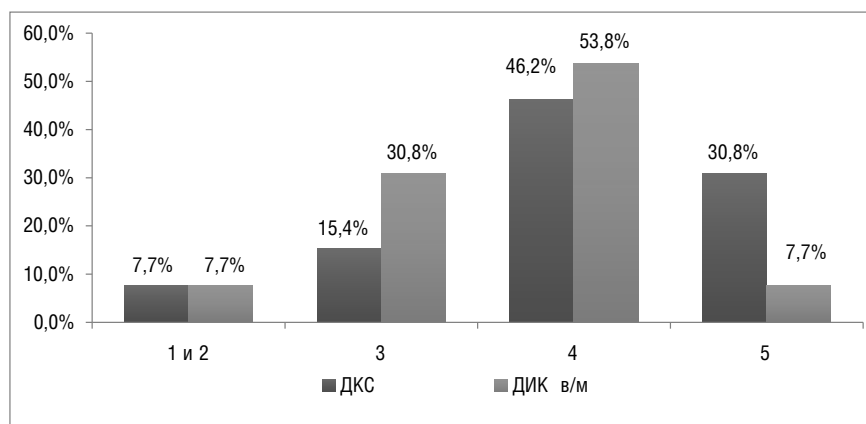


Рис. 3. Оценка эффекта терапии больными (шкала 1–5, где 1 – отсутствие эффекта или ухудшение, 5 – отличный эффект)

наблюдения, когда она составила в группе 1–2,8±1,5, в группе 2–4,4±1,4 см ВАШ ($p=0,019$) (рис. 1 б).

К моменту завершения периода наблюдения (09:00 утра 4-го дня) снижение интенсивности боли по сравнению с исходным уровнем составило в группе 1–4,5±2,6, в группе 2–3,6±1,4 см ВАШ ($p=0,545$). Снижение выраженности функциональных нарушений по сравнению с исходным уровнем составило на момент завершения исследования 3,7±1,9 и 3,3±1,3 см ВАШ соответственно ($p=0,837$) (рис. 2).

В группах 1 и 2 число пациентов с отсутствием улучшения (снижение интенсивности боли менее 20%) составило 15,3 и 7,7%, с уменьшением боли от 20 до 50% – 30,8 и 23,0%, с уменьшением боли ≥ 50 –53,9 и 69,3% соответственно ($p=0,650$). Число больных, оценивших результат терапии как «хороший» и «отличный», составило в группе 1–77,0%, в группе 2–61,5% ($p=0,302$) (рис. 3).

(выявлена при проведении эндоскопического исследования на 4-й день) и артериальная гипертензия (АГ) в одном случае. Мы оценили динамику гемодинамических показателей (АД и ЧСС) на фоне лечения в группах 1 и 2. За период наблюдения не было отмечено существенных изменений уровня этих показателей в обеих исследуемых группах, за исключением упомянутого выше эпизода артериальной гипертензии в группе 2 (рис. 4 а и 4 б).

Обсуждение

Согласно полученным данным, ДКС быстро и существенно снижал интенсивность боли. Через 3 дня на фоне применения данного препарата выраженность болевых ощущений уменьшилась в среднем на 55,6%, при этом улучшение $\geq 50\%$ от исходного уровня было достигнуто более чем у половины пациентов (53,9%). ДКС не уступал по своему анальгетическому потенциалу в/м инъекциям

Динамика лабораторных показателей (СРБ, ИЛ6 и суб Р) у пациентов группы 1 и 2 представлена в табл. 2.

Следует отметить, что исходный уровень СРБ был достоверно выше, а суб Р – достоверно ниже в обеих исследуемых группах по сравнению с контролем. Не было достоверного отличия уровня ИЛ-6 в исследуемых и контрольной группах. На фоне лечения отмечалась статистически значимая динамика только одного показателя – снижение уровня СРБ в группе 1 (с 12,1 до 5,6 мг/л, $p=0,009$). Различия в динамике остальных показателей – до и после лечения в каждой из исследуемой групп, а также между группами 1 и 2 – было статистически недостоверным. Не было выявлено корреляции между динамикой (Δ) выраженности боли (в общей группе) и изменениями уровня СРБ ($r=0,148$; $p=0,479$), ИЛ6 ($r=0,228$; $p=0,272$) и суб. Р ($r=-0,249$; $p=0,230$).

НЛР (диспепсия) отмечались у 3 пациентов (20%) на фоне приема ДКС, причем в двух случаях это осложнение стало причиной прерывания терапии. В группе больных, получавших диклофенак в/м, НР были отмечены у 4 пациентов (26,7%) – диспепсия в двух случаях (которая стала причиной прерывания лечения), гастралгия и развитие язвы желудка

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей

Показатель (Ме, 25; 75 перцентили)	Контроль	Группа 1		Группа 2		p
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
СРБ, мг/мл	1,56 [0,64; 3,97]	12,1 [1,9; 22,6]	5,6 [0,9; 15,5]	14,2 [4,1; 40,6]	12,3 [4,6; 59,6]	<0,05*, 0,106**
ИЛ6, пг/л	0,1 [0,1; 0,1]	0,2 [0,1–0,3]	0,2 [0,1; 0,4]	0,1 [0,1; 0,2]	0,1 [0,1; 0,2]	>0,05*, 0,071**
Суб Р, пг/л	42,3 [36,7; 47,3]	17,8 [5,9; 28,0]	20,2 [3,7; 45,7]	17,6 [13,8; 23,8]	17,4 [13,5; 31,8]	<0,05*, 0,978**

Примечание. * Достоверность отличия между исходными значениями показателей в группах 1 и 2 и контрольной группой. ** Достоверность отличия между значениями в группах 1 и 2 в конце исследования.

диклофенака. Более того, первый препарат демонстрировал более быстрый обезболивающий эффект, который отмечался уже через 15 мин после его перорального приема. Полученные нами данные подтверждают результаты ряда двойных слепых РКИ, показавших отсутствие различия в обезболивающем действии НПВП при пероральном и в/м введении [13–15]. В этом плане весьма наглядными представляются результаты РКИ М. Neighbor и К. Puntillo [16], которые сравнили действие кеторолака 60 мг в/м и ибупрофена 800 мг перорально у 119 пациентов с острой болью. В этой работе аналогично плану нашего исследования для обеспечения «слепой» оценки эффекта препаратов дополнительно использовали в группе кеторолака ПЛ перорального средства, а в группе ибупрофена – в/м введение физиологического раствора. Уменьшение боли отмечалось уже через 15 мин после начала лечения (в среднем с 7,0 до 6,1 см ВАШ), причем эффект обоих препаратов не отличался. Через 1 ч уровень боли в группе в/м кеторолака и перорального ибупрофена снизился до 4,6 и 4,7 см ВАШ соответственно. Важно отметить, что через 2 ч снижение боли до уровня <5 баллов ВАШ суммарно было отмечено у 60% больных в обеих исследуемых группах. В нашем исследовании результат был выше: через 2 ч средний уровень боли оказался меньше 3,5 см ВАШ как в группе ДКС (3,3±1,6), так и в группе в/м диклофенака (3,5±1,9).

Диклофенак является весьма эффективным анальгетическим препаратом, признанным «золотым стандартом» обезболивающей терапии [17, 18]. Доказательством этого служит исследование А. van Walsem и соавт. [19], которые провели метаанализ 176 РКИ длительностью от 6 до 12 нед (n=146,524). В исследовании диклофенак 100–150 мг/сут сравнивался с цефекоксибом 200 мг, напроксеном 1000 мг, ибупрофеном 2400 мг, эторикоксибом 60 мг, парацетамол 4000 мг и плацебо при ОА и РА. По основным параметрам эффективности, таким как динамика интенсивности болевых ощущений, общая оценка активности болезни пациентом и прерывание лечения из-за недостаточного «ответа» на препарат, диклофенак превосходил другие НПВП и парацетамол. Диклофенак калия, в отличие от натриевой соли этого вещества, имеет более высокую скорость абсорбции и обеспечивает максимально быстрый обезболивающий эффект. Это позволяет использовать диклофенак калия как средство для подавления острой интенсивной боли. Так, R. Moore и S. Derry [20] провели метаанализ 8 РКИ, в котором изучалась эффективность диклофенака калия при острой послеоперационной боли и дисменорее (n=1809). Индекс NNT (numbers needed to treat, число пациентов, которых необходимо

пролечить для достижения заданного отличия от плацебо) для снижения интенсивности боли ≥50% составило для диклофенака калия в дозе 50 мг 2,2 (95% ДИ 1,9–2,6). Это свидетельствует о высоком анальгетическом потенциале этого препарата.

ДКС представляет собой стабилизированное буфером саше – лекарственную форму, позволяющую добиться максимального повышения биодоступности и скорости всасывания активной субстанции. Экспериментальные исследования показали, что пиковая концентрация (C_{max}) диклофенака при пероральном приеме раствора ДКС достигается существенно быстрее (10 мин), чем при в/м введении этого препарата (20–30 мин) [21, 22]. Вероятно, этим объясняется более быстрое наступление обезболивающего действия ДКС по сравнению с в/м инъекциями диклофенака, отмеченное в настоящем исследовании. Подтверждением преимуществ ДКС стала, в частности, работа G. Gazal и K. Al-Samadani [23], которые сравнили эффект однократного приема быстро растворимого диклофенака калия 50 мг, ибупрофена 400 мг и парацетамола 1000 мг у 120 пациентов после стоматологических вмешательств. Исследуемые лекарства принимались

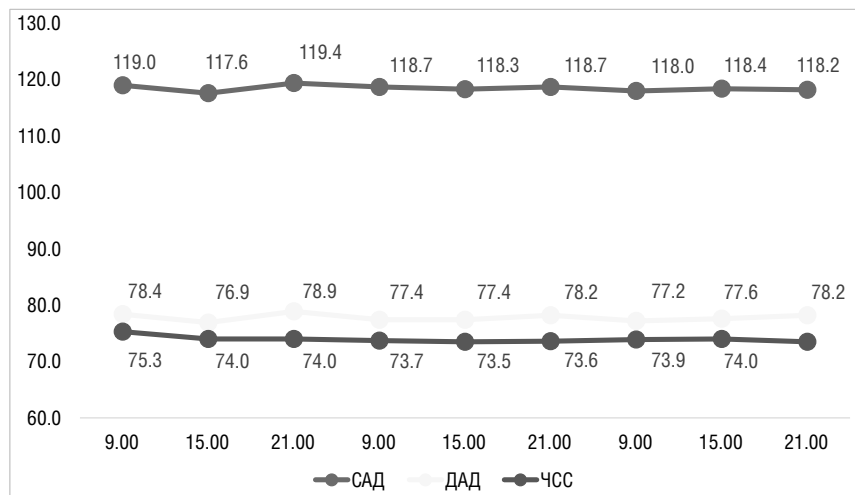


Рис. 4а. Гемодинамика у больных группы 1

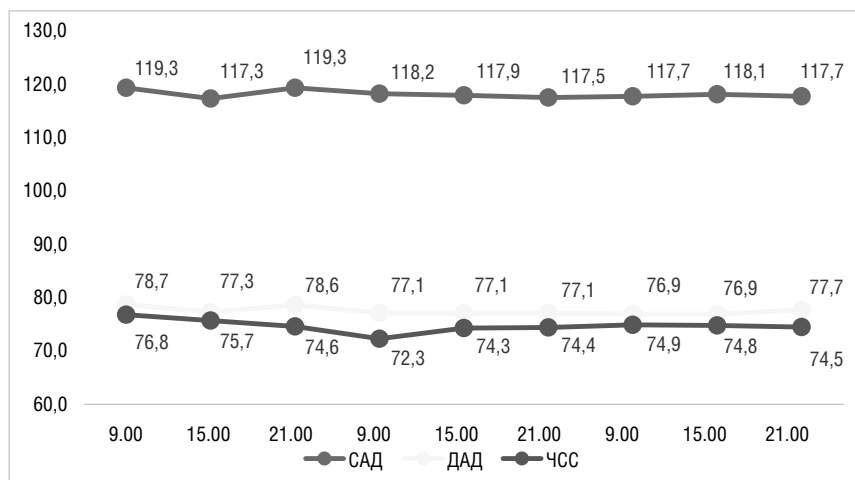


Рис. 4б. Гемодинамика у больных группы 2

САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений

пациентами за 15 мин до начала хирургических манипуляций, интенсивность болевых ощущений оценивалась через 2, 4 и 6 ч. Согласно полученным данным, снижение боли на фоне ДКС оказалось более выраженным по сравнению с действием парацетамола через 2, 4 и 6 ч ($p < 0,05$) и ибупрофена через 4 и 6 ч ($p < 0,05$).

Недавно мы провели оценку применения ДКС в реальной российской клинической практике (исследование ДРАЙВ). Участниками этого многоцентрового проекта стали 7300 больных ОА и НБС, испытывавших сильную боль (≥ 7 пунктов по числовой рейтинговой шкале 0–10). На фоне 3-дневного приема ДКС 3 раза в день снижение боли $\geq 50\%$ было зафиксировано у 58,7% пациентов. Важным результатом этого исследования стала оценка безопасности нового анальгетика. Так, у 12,1% пациентов возникла диспепсия, у 5,9% — артериальная гипертензия, у 0,9% — отеки. Но серьезных, угрожающих здоровью больных НЛР зафиксировано не было [24].

Одной из задач нашего исследования была оценка значения ряда лабораторных показателей — уровня СРБ, ИЛ-6 и суб Р как возможных биомаркеров интенсивности боли. Согласно литературным данным, концентрация этих субстанций коррелирует с выраженностью болевых ощущений при различных заболеваниях, а их динамика отражает эффективность анальгетической терапии [25–32]. К сожалению, полученные нами данные не подтвердили эти положения. Возможно, это связано с коротким периодом проведения исследования, а также тем, что большинство пациентов страдали спондилоартритами, при которых уровень исследуемых субстанций повышается вследствие системной воспалительной реакции. Вероятно, 3-дневного курса диклофенака недостаточно для достижения значимого противовоспалительного эффекта, что привело к отсутствию существенной динамики СРБ, ИЛ-6 и суб Р.

Частота НР в группах 1 и 2 была относительно невелика и в целом соответствовало спектру лекарственных осложнений, возникающих на фоне приема диклофенака. Важно отметить, что НР при использовании ДКС возникали не чаще, чем при в/м инъекциях диклофенака. Более того, у одного из пациентов группы 2 развилась язва желудка (серьезная НР), чего не наблюдалось в группе 1. Однако небольшое число наблюдений не позволяет говорить о значимости отличий в переносимости между ДКС и в/м диклофенаком. Мы не выявили неблагоприятного влияния ДКС и в/м диклофенака на гемодинамические показатели. За исключением одного случая, у пациентов обеих групп не отмечалось повышения АД или изменения ЧСС. Следует учесть, что включенные в исследование пациенты не имели высокого риска кардиоваскулярных заболеваний (это являлось критерием исключения), а также среди них было относительно немного лиц с АГ. Несомненно, что НПВП могут вызывать

ухудшение течения при уже имеющийся гипертонической болезни [6]. Риск дестабилизации АГ особенно велик у пациентов пожилого возраста, уже имеющих гипертоническую болезнь и получающих антигипертензивную терапию, эффективность которой НПВП могут в значительной мере снижать [33]. С другой стороны, частота развития АГ на фоне даже длительного приема НПВП не очень велика, особенно, если сравнивать ее с частотой АГ в популяции. Это, в частности, демонстрирует мета-анализ 8 РКИ ($n=4770$, средний возраст 53,6–62,2 лет), в которых сравнивалась эффективность и безопасность различных НПВП при длительности приема не менее 12 нед. Суммарная частота развития или дестабилизации АГ в этих исследованиях составила от 2,9% (напроксен 1000 мг/сут) до 6,6% (ибупрофен 2400 мг/сут). При использовании эторикоксиба АГ была отмечена с частотой от 4,0% (60 мг/сут) до 4,9% (120 мг/сут) [34]. Однако при кратковременном использовании НПВП у лиц относительно молодого возраста, не страдающих гипертонической болезнью, «прогипертензивное» действие этих препаратов практически не выражено. Так, К. Dilger и соавт. [35] оценили влияние целекоксиба 400 мг и диклофенака 150 мг/сут на динамику АД у 12 молодых (средний возраст 32 года) и 12 пожилых (средний возраст 68 лет) пациентов, не имевших артериальной гипертензии. Через 2 нед приема НПВП повышение САД составило у пожилых пациентов в среднем 2,1 и 4,8 мм рт.ст., при этом у молодых пациентов повышения АД отмечено не было. По данным серии РКИ, кратковременное использование НПВП для лечения острой боли не сопровождается значительным повышением АД. Более того, НПВП способны устранять неблагоприятные гемодинамические явления (такие как АГ или, напротив, гипотония, а также тахикардия), связанные с острой болью и болезненными медицинскими манипуляциями [36–41].

Таким образом, ДКС не уступает по своему обезболивающему потенциалу в/м инъекциям диклофенака. Более того, ДКС обеспечивает более быстрый анальгетический эффект и в целом лучше переносится, что позволяет рассматривать новый препарат как альтернативу инъекционным формам НПВП при лечении острой интенсивной боли.

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

- Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247–265 [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247–265. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-247-265>
- Rajan J, Behrends M. Acute Pain in Older Adults: Recommendations for Assessment and Treatment. *Anesthesiol Clin*. 2019;37(3):507–520. doi: 10.1016/j.anclin.2019.04.009
- Dizdarevic A, Farah F, Ding J et al. A Comprehensive Review of Analgesia and Pain Modalities in Hip Fracture Pathogenesis. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23(10):72. doi: 10.1007/s11916-019-0814-9
- Nischal N, Arulraja E, Shaheen S. Pain Management for Orthopedic Injuries. *Emerg Med Clin North Am*. 2020;38(1):223–241. doi: 10.1016/j.emc.2019.09.013
- World Health Organization. Strengthening of palliative care as a component of integrated treatment throughout the life course. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2014;28(2):130–4. doi: 10.3109/15360288.2014.911801
- Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56:1–29 [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1–29. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>
- Probst M, Kühn J-P, Modeß C, et al. Muscle Injury After Intramuscular Administration of Diclofenac: A Case Report Supported by Magnetic Resonance Imaging. *Drug Saf Case Rep*. 2017;4(1):7. doi: 10.1007/s40800-017-0049-9
- Tarloff D, Lamacraft G, Joubert G. The Prevalence of Skin Scars in Patients Previously Given Intramuscular Diclofenac Injections Attending the Pain Clinic at Universitas Academic Hospital, Bloemfontein, South Africa. *S Afr Med J*. 2017;107(2):101–105. doi: 10.7196/SAMJ.2017.v107i2.12012
- Kadioglu H. Sciatic Nerve Injuries From Gluteal Intramuscular Injection According to Records of the High Health Council. *Turk Neurosurg*. 2018;28(3):474–478. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.19789-16.4
- Lardelli P, Lermi L, Milani G, et al. Nicolau Syndrome Caused by Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Literature Review. *Int J Clin Pract*. 2020;e13567. doi: 10.1111/ijcp.13567
- Rotman-Pikielny P, Eyal Y-L, Shoenfeld Y. Pyomyositis or “infectiositis” --Staphylococcus Aureus Multiple Abscesses Following Intramuscular Injections. *Isr Med Assoc J*. 2003;5(4):295–6
- Каратеев АЕ. Эффективный контроль острой боли как важнейший элемент предупреждения ее перехода в хроническую: возможности применения нового препарата диклофенака калия. Эффективная фармакотерапия, 2019, 15 (4), 24–31
- Tramèr MR, Williams JE, Carroll D, et al. Comparing analgesic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs given by different routes in acute and chronic pain: a qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998; 42(1): 71–79
- Schwartz N, Turturro M, Istvan D, Larkin G. Patients' Perceptions of Route of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Administration and Its Effect on Analgesia. *Acad Emerg Med*. 2000; 7(8):857–61. doi: 10.1111/j.1553-2712.2000.tb02061.x
- Braaten K, Hurwitz S, Fortin J, Goldberg A. Intramuscular Ketorolac Versus Oral Ibuprofen for Pain Relief in First-Trimester Surgical Abortion: A Randomized Clinical Trial. *Contraception*. 2014; 89(2):116–21. doi: 10.1016/j.contraception.2013.10.009
- Neighbor M, Puntillo K. Intramuscular Ketorolac vs Oral Ibuprofen in Emergency Department Patients With Acute Pain. *Acad Emerg Med*. 1998;5(2):118–22. doi: 10.1111/j.1553-2712.1998.tb02595.x
- Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(1):163–78. doi: 10.1185/03007995.2011.649848
- da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2016 21;387(10033):2093–105. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30002-2
- van Walsem A, Pandhi S, Nixon RM, et al. Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:66. doi: 10.1186/s13075-015-0554-0
- Moore RA, Derry S. Diclofenac Potassium in Acute Postoperative Pain and Dysmenorrhea: Results from Comprehensive Clinical Trial Reports. *Pain Res Manag*. 2018;2018:9493413. doi: 10.1155/2018/9493413
- Marzo A, Dal Bo L, Verga F, et al. Pharmacokinetics of diclofenac after oral administration of its potassium salt in sachet and tablet formulations. *Arzneimittelforschung*. 2000;50(1):43–47
- Reiner V, Reiner A, Reiner G, Conti M. Increased absorption rate of diclofenac from fast acting formulations containing its potassium salt. *Arzneimittelforschung*. 2001; 51(11):885–90.
- Gazal G, Al-Samadani KH. Comparison of paracetamol, ibuprofen, and diclofenac potassium for pain relief following dental extractions and deep cavity preparations. *Saudi Med J*. 2017; 38(3):284–291. doi: 10.15537/smj.2017.3.16023
- Каратеев АЕ, Погочева ЕЮ, Лиля АМ и др. Ретроспективное наблюдательное исследование ДРАЙВ (Действенная и Рациональная Анальгезия: Выбор). РМЖ. 2019; 9: 62–66.
- Zieglgänsberger W. Substance P and Pain Chronicity. *Cell Tissue Res*. 2019; 375(1):227–241. doi: 10.1007/s00441-018-2922-y
- Singh J, Noorbaloochi S., Knutson S. Cytokine and Neuropeptide Levels Are Associated With Pain Relief in Patients With Chronically Painful Total Knee Arthroplasty: A Pilot Study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):17. doi: 10.1186/s12891-016-1375-2
- Mohammed N, Allam H, Elghoroury E, et al. Evaluation of Serum Beta-Endorphin and Substance P in Knee Osteoarthritis Patients Treated by Laser Acupuncture. *J Complement Integr Med*. 2018; 15(2). [j/cim.2018.15.issue-2/jcim-2017-0010/jcim-2017-0010.xml](https://doi.org/10.1515/jcim-2017-0010). doi: 10.1515/jcim-2017-0010
- Bianchi M, Brogini M, Balzarini P, et al. Effects of Nimesulide on Pain and on Synovial Fluid Concentrations of Substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in Patients With Knee Osteoarthritis: Comparison With Celecoxib. *Int J Clin Pract*. 2007 ;61(8):1270–7. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01453.x
- Miller G, Nicklas B, Loeser R. Inflammatory Biomarkers and Physical Function in Older, Obese Adults With Knee Pain and Self-Reported Osteoarthritis After Intensive Weight-Loss Therapy. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56(4):644–51. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01636.x
- Esme H, Kesli R, Apiliogullari B, et al. Effects of Flurbiprofen on CRP, TNF- α , IL-6, and Postoperative Pain of Thoracotomy. *Int J Med Sci*. 2011; 8(3):216–21. doi: 10.7150/ijms.8.216
- Phillips T, Childs A, Dreon D, et al. A Dietary Supplement Attenuates IL-6 and CRP After Eccentric Exercise in Untrained Males. *Med Sci Sports Exerc*. 2003; 35(12):2032–7. doi: 10.1249/01.MSS.0000099112.32342.10
- Thudium C, Löfvall H, Karsdal M, et al. Protein Biomarkers Associated With Pain Mechanisms in Osteoarthritis. *J Proteomics*. 2019;190:55–66. doi: 10.1016/j.jprot.2018.04.030

33. Каратеев АЕ. Дестабилизация артериальной гипертензии как осложнение терапии нестероидными противовоспалительными препаратами: значение проблемы. Современная ревматология. 2018;12(2):64-72 [Karateev AE. Destabilized hypertension as a complication of therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the importance of the problem. Modern Rheumatology Journal. 2018;12(2):64-72. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-64-72>
34. Curtis S, Ng J, Yu Q, et al. Renal Effects of Etoricoxib and Comparator Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Controlled Clinical Trials. Clin Ther. 2004;26(1):70-83. doi: 10.1016/s0149-2918(04)90007-0
35. Dilger K, Herrlinger C, Peters J, et al. Effects of Celecoxib and Diclofenac on Blood Pressure, Renal Function, and Vasoactive Prostanoids in Young and Elderly Subjects. J Clin Pharmacol. 2002;42(9):985-94
36. Camu F, Overberge L, Bullingham R, Lloyd J. Hemodynamic Effects of Two Intravenous Doses of Ketorolac Tromethamine Compared With Morphine. Pharmacotherapy. 1990;10 (6) (Pt 2): 122S-126S
37. Davy K, Herbert W, Williams J. Effect of Indomethacin on the Pressor Responses to Sustained Isometric Contraction in Humans. J Appl Physiol. 1993;75(1):273-8. doi: 10.1152/jappl.1993.75.1.273
38. Riad W, Moussa A. Lornoxicam Attenuates the Haemodynamic Responses to Laryngoscopy and Tracheal Intubation in the Elderly. Eur J Anaesthesiol. 2008;25(9):732-6. doi: 10.1017/S0265021508004286
39. Stefanoni G, Saccomanno F, Scaricabarozzi I, et al. Clinical Efficacy of Nimesulide Compared to Diclofenac Sodium in the Prevention and Treatment of Postoperative Pain-Inflammation Symptomatology. Minerva Chir. 1990;45(23-24):1469-1475
40. Weiss Y, Chenard A, Kermadec J, Tertrain F, Abiteboul M. Maintenance of Blood Pressure Control in Elderly Hypertensives on Ketoprofen. Scand J Rheumatol Suppl. 1991;91:37-44. doi: 10.3109/03009749109096949
41. Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, et al. Safety of Oral Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? Drugs Aging. 2019;36(Suppl 1):15-24. doi: 10.1007/s40266-019-00660

Каратеев АЕ. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>.

Погожева Е.Ю. *ORCID*

Филатова Е.С. *ORCID*

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Амирджанова В.Н. *ORCID*

Нестеренко В.А. <https://orcid.org/0000-0002-7179-8174>

Оценка краткосрочной динамики общего числа В-лимфоцитов на фоне лечения ритуксимабом больных системной склеродермией

Ананьева Л.П., Гарзанова Л.А., Десинова О.В., Конева О.А., Старовойтова М.Н., Овсянникова О.Б., Алексанкин А.П., Глухова С.И.

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

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

Контакты: Ананьева Лидия Петровна
lpana@yandex.ru

Contacts: Lidia Ananieva;
lpana@yandex.ru

Поступила 10.09.2019.

Цель исследования — изучить общее количества В-лимфоцитов в циркуляции у больных ССД до и через год после инициации терапии РТМ.

Материал и методы. В исследование был включен 71 пациент. Средняя длительность наблюдения составила $13,2 \pm 2,0$ мес (11–18 мес). Средняя кумулятивная доза РТМ за период наблюдения — $1,43 \pm 0,60$ г, при этом 48 пациентов получили < 2 г РТМ (группа 1, средняя доза $1,1 \pm 0,1$ г) и 23 пациента ≥ 2 г РТМ (группа 2, средняя доза $2,2 \pm 0,6$ г). Количество CD19+ лимфоцитов определялось в периферической крови методом проточной цитофлуорометрии у больных и у 20 практически здоровых людей, сравнимых по полу и возрасту. У больных определение числа В-клеток проводилось до, в течение первого месяца после первого введения РТМ, через 6 мес и в конце исследования.

Результаты. Абсолютное и процентное содержание В-лимфоцитов в периферической крови больных ССД при исходном обследовании не отличалось от соответствующих показателей здорового контроля. Отмечена обратная корреляция между исходным количеством В-лимфоцитов и длительностью болезни для абсолютных значений ($R = -0,36$, $p=0,003$) и для процентных значений ($R = -0,48$, $p=0,001$). Исходное число этих клеток было достоверно ниже у получавших циклофосфамид (ЦФ). Выявлена негативная корреляция между исходным абсолютным количеством В-клеток и суммарной дозой ЦФ ($R = -0,293$, $p=0,016$). Через месяц после введения РТМ наблюдалась полная деплеция В-клеток в периферической крови. Через полгода она сохранялась в 79% случаев, однако у части больных началось восстановление популяции В-клеток. Через год от начала терапии РТМ число В-клеток было значимо ниже, чем до лечения. В большинстве случаев сохранялась полная или частичная деплеция В-лимфоцитов, и только у 10% их содержание нормализовалось. Между абсолютным количеством В-лимфоцитов и кумулятивной дозой РТМ выявлена обратная корреляция ($R = -0,237$, $p=0,048$).

Заключение. Более высокие дозы РТМ обеспечивали более существенную деплецию В-лимфоцитов и лучшую динамику легочных функций. Подходы к выбору оптимальной дозы РТМ при ССД требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: системная склеродермия, анти-В-клеточная терапия, ритуксимаб.

Для ссылки: Ананьева Л. П., Гарзанова Л. А., Десинова О. В., и др. Оценка краткосрочной динамики общего числа В-лимфоцитов на фоне лечения ритуксимабом больных системной склеродермией. Научно-практическая ревматология 2020;58 (4): 395–400.

SHORT-TERM ABSOLUTE B-CELL COUNTS MONITORING IN SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS TREATED WITH RITUXIMAB

Ananieva L.P., Garzanova L.A., Desinova O.V., Koneva O.A., Starovoytova M.N., Ovsyannikova O.B., Aleksankin A.P., Glukhova S.I.

Objective. To evaluate B-cell counts in circulation of SS patients prior to initiation and one year after completion of RTM therapy.

Subjects and methods. The study included 71 patients. Median follow up was $13,2 \pm 2,0$ months (11–18 Mo.). Average cumulative RTM dose during the follow up period was $1,43 \pm 0,60$ g, with 48 patients receiving < 2 g RTM (Group 1, mean dose $1,1 \pm 0,1$ g) and 23 patients receiving ≥ 2 g RTM (Group 2, mean dose $2,2 \pm 0,6$ g). CD19+ lymphocyte counts in peripheral blood were determined using flow cytometry in PSS patients and 20 healthy volunteers matched by sex and age. In SS patients B-cell counts were obtained before initiating RTM, within first month after first administration, then after 6 months and at the end of this study.

Results. Baseline absolute and proportional B-lymphocyte counts in peripheral blood was almost similar in SS patients and healthy subjects. Highest counts were observed in SS patients with < 3 years disease duration, showing inverse correlation between baseline absolute ($R = -0,36$, $p=0,003$) and proportional ($R = -0,48$, $p=0,001$) B cell counts and duration of the disease. Complete B-cell depletion from peripheral circulation was documented one month after RTM administration. It persisted in 79% 6 months later, although initiation of B- cell repopulation was documented in some patients. In one year after RTM initiation B-cell counts were significantly lower than at baseline. Complete or partial depletion was still there in the majority of patients with normal counts achieved only in 10% of SS patients. Inverse correlation was found between absolute B-cell count and cumulative RTM dose ($R = -0,237$, $p=0,048$).

Conclusion. Higher RTM doses resulted in more pronounced B-lymphocytes depletion and more evident improvement of lung function. Current state of practice requires further research to identify most optimal regimens in the context of personalized therapy for SS and other immune-mediated inflammatory diseases.

Key words: systemic scleroderma, anti-B-cell therapy, rituximab.

For reference: Ananieva L.P., Garzanova L.A., Desinova O.V., et al. Short-term absolute B-cell counts monitoring in systemic sclerosis patients treated with Rituximab. Nauchno-Practicheskaya Revmatologia=Rheumatology Science and Practice.2020; 58(4): 395–400 (In Russ). doi: 10.47360/1995-4484-2020-395-400

Системная склеродермия (ССД) — хроническое заболевание с плохим прогнозом, при котором на фоне аутоиммунных расстройств развиваются генерализованная васкулопатия, прогрессирующий фиброз кожи и внутренних органов. В патогенезе болезни ведущую роль играют иммунные нарушения, характеризующиеся активацией и функциональной поляризацией Т-клеток и активация В-клеточного звена иммунитета [1–3]. В ранних работах было показано повышение экспрессии рецепторов CD19 (усиливающих ответ клетки на антигенные стимулы), плотность которых на поверхности В-лимфоцитов больных ССД оказалась на 20% выше, чем у здоровых лиц [4]. Выявлены и активно изучаются разнообразные нарушения субпопуляций В-лимфоцитов. В частности, отмечено уменьшение количества В-клеток памяти и плазмобластов и увеличении числа наивных В-клеток [5, 6]. Большое значение может иметь уменьшение количества регуляторных В-клеток, синтезирующих интерлейкин (ИЛ)-10 [7]. В последние годы продемонстрировано прямое участие В-клеток в фиброзообразовании при ССД, которое опосредовано межклеточными взаимодействиями В-клеток с фибробластами, дендритными клетками, а также синтезом аутоантител, активирующих фибробласты, препятствующих деградации внеклеточного матрикса и способствующих вазоконстрикции [8]. Предполагается, что деплеция В-клеток потенциально может влиять на три кардинальных компонента патогенеза ССД, включая фиброз, аутоиммунные нарушения и васкулопатию. Основные изменения В-клеточного гомеостаза при ССД детально изложены в ряде обзоров [2, 9–11]. Известно, что анти-В-клеточная терапия, вызывающая деплецию В-клеток, позитивно влияет на течение многих системных аутоиммунных болезней.

Таблица 1. Общая характеристика больных на момент включения в исследование (n=71)

Параметры	Показатели
Возраст, годы (M±s)	46.0±13.0
Женщин, %	83
Длительность болезни, годы, (M±s)	5,6 ± 4,4
Форма заболевания: лимитированная/диффузная, %	41/59
Интерстициальное поражение легких*, n (%)	66 (90)
Функциональные легочные тесты	
Форсированная жизненная емкость легких <80%, n (%)	44 (62)
Диффузионная способность легких <55%, n (%)	33 (47)
ЭХО-кардиография	
Снижение фракции изгнания левого желудочка <55%, n (%)	9 (12,7)
Систолическое давление в легочной артерии >40 мм рт.ст., n (%)	14 (19,7)
Индекс активности болезни >3 баллов, n (%)	28 (39)
Позитивность по АНФ (≥1/160), n (%)	69 (97)
в том числе позитивных по антителам к Scl 70, n (%)	52 (73)
Суточная доза глюкокортикоидов, мг, M±s	12±4,2
Число больных, ранее получавших иммуносупрессанты, n (%)	45 (63)

* По данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки.

[2, 12]. Показано, что у больных ССД на фоне терапии препаратом ритуксимаб (РТМ), вызывающим деплецию СВ20 В-лимфоцитов, наблюдается снижение плотности кожи, стабилизацией или улучшением показателей легочной функции [13–15].

Данные об общем количестве В-клеток в периферической крови, особенно о его динамике, при ССД немногочисленны и противоречивы. Расхождения имеющихся результатов объясняются значительной гетерогенностью популяций больных в разных клинических исследованиях. По результатам имеющихся работ, средние количественные показатели при ССД не различались существенно от соответствующих значений у здоровых людей или отклонялись как в сторону повышения, так и понижения [6, 16]. Цель исследования заключалась в изучении общего количества В-клеток в циркуляции у больных ССД до и через год после инициации терапии РТМ.

Материалы и методы

В исследование был включен 71 пациент. Диагноз устанавливался по критериям ACR/EULAR [17]. Клиническая характеристика пациентов приведена в табл. 1. Особенности группы больных, включенных в анализ, были преобладание диффузной формы, высокий процент больных с интерстициальным поражением легких и позитивностью по антителам к топоизомеразе 1 (Scl-70).

У всех больных определялся индекс активности болезни [18]. Легочную функцию оценивали по данным спирометрии, в ходе которой определялась форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), и по диффузионной способности легких (ДСЛ); за норму принимали значения 80–120% от должных величин [19]; для анализа вычислялись различия показателей (дельта — ΔФЖЕЛ и ΔДСЛ) до и после лечения РТМ.

Показаниями для назначения РТМ были: 1) неэффективность стандартной терапии глюкокортикоидами (ГК) и иммуносупрессантами (ИС) или наличие противопоказаний к их применению; 2) ранняя стадия (первые 3 года болезни) с признаками неблагоприятного прогноза (диффузная форма, кожный счет >14, мужской пол, высокий уровень антител к Scl-70, быстрое прогрессирование со значительным снижением ФЖЕЛ и/или ДСЛ).

Средняя длительность наблюдения составила 13,2±2,0 мес (11–18 мес). Средняя кумулятивная доза РТМ за период наблюдения составила 1,43±0,60 г, при этом 48 пациентов получили <2 г РТМ (группа 1, средняя доза 1,1±0,1 г) и 23 пациента ≥2 г РТМ (группа 2, средняя доза 2,2±0,6 г). 18 из 23 больных второй группы получили по два курса РТМ, интервал между которыми колебался от 5 до 8 мес. Из 48 больных I группы только 5 получили 2 курса РТМ с интервалом 6–7 мес. Эффект терапии оценивался врачом как хороший, удовлетворительный, без эффекта.

Количество CD19+ лимфоцитов определялось в периферической крови методом проточной цитофлуорометрии на анализаторе Cytomics FC 500 (Beckman Coulter, США) у больных и у 20 практически здоровых людей, сравнимых по полу (3 мужчины и 17 женщин) и возрасту

(средний возраст $46,3 \pm 11,0$ лет). У здоровых процентное содержание (ПС) CD19+ В-клеток составляло в среднем $8,66 \pm 3,10\%$, абсолютное количество (АК) $0,16 \pm 0,08 \times 10^9/\text{л}$. Полной деплецией CD19+ В-лимфоцитов считали уменьшение их АК до $0,005 \times 10^9/\text{л}$ и ниже [20]. Определение числа В-клеток проводилось, до, в течение первого месяца, через 6 мес после первого курса РТМ и в конце исследования.

Результаты обрабатывали с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0 (Statsoft, США). Для анализа статистической значимости различий параметрических показателей при нормальном распределении изучаемого параметра производили расчет t-критерия Стьюдента. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Если распределение отличалось от нормального, использовали критерии Манна–Уитни и Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

При исходном обследовании ПС и АК В-клеток у больных ССД и в контрольной группе существенно не различалось, однако отмечались значительные колебания показателей (табл. 2). Количество В-клеток снижалось по мере нарастания длительности заболевания ($p=0,006$) (см. табл. 2). Самые высокие значения наблюдались при давности заболевания не более трех лет, при этом была отмечена обратная корреляция между исходным количеством В-клеток и длительностью болезни как для АК ($R = 0,36$, $p=0,003$), так и для ПС ($R = 0,48$, $p=0,001$).

У больных с индексом активности менее 3 баллов ($n=44$) и ≥ 3 баллов ($n=23$) не было отмечено значимых различий в ПС В-клеток (данные не приведены) при тенденции к более высокому их АК у неактивных больных (при большом разбросе данных $0,017\text{--}0,72 \times 10^9/\text{л}$). При отсутствии различий по АК имела тенденция к снижению ПС при использовании ИС по сравнению с больными без этой терапии ($9,67 \pm 6,70$ и $12,04 \pm 8,15\%$ соответственно, $p=0,21$). Более отчетливо это проявилось у пациентов, получавших ЦФ до включения в исследование. У них исходное ПС В-клеток в периферической крови оставалось в пределах нормы, но было значимо ниже ($8,67 \pm 5,51\%$, $n=35$), чем у тех, кто не получал ЦФ ($13,67 \pm 8,75\%$, $n=29$,

$p=0,028$). Аналогичное различие отмечалось и для АК В-клеток. При использовании ЦФ оно было значимо ниже ($0,191 \pm 0,161 \times 10^9/\text{л}$, $n=38$), чем у тех, кто его не получал ($0,286 \pm 0,197 \times 10^9/\text{л}$, $n=29$, $p=0,036$). Наблюдалась обратная корреляция между АК В-клеток с суммарной дозой ЦФ ($R = 0,293$, $p=0,016$). В связи с этим следует отметить, что была выявлена отчетливая обратная корреляция между уровнем ПС В-клеток и длительностью болезни у лиц, не получавших ЦФ ($R = 0,51$, $p=0,011$). Еще более выраженная обратная корреляция ($R = 0,796$, $p=0,001$) отмечена между ПС В-клеток и длительностью болезни в небольшой группе больных с активной фазой (индекс активности > 3), не получавших ИС ($n=13$ чел.). Таким образом, у больных ССД исходное количество В-клеток в периферической крови оставалось в пределах нормальных величин, однако у пациентов с небольшой давностью ССД, не получавших ЦФ, оно было выше, чем у остальных.

При оценке числа В-клеток через месяц после первого введения РТМ (независимо от дозы и схемы введения) была зафиксирована полная деплеция CD20 В-клеток у всех больных. АК В-клеток в периферической крови составило в среднем $0,0022 \pm 0,0068$ ($n=66$, $p=0,001$). Через 6 мес после первого введения РТМ АК В-клеток оставалось сниженным и составило $0,014 \pm 0,045$ ($n=34$). Полная деплеция сохранялась у 27 (79%), неполная — у 5 больных (15%), в двух случаях (6%) число В-клеток восстановилось до нормы. В конце наблюдения АК В-клеток оставалось сниженным по сравнению с исходными показателями: $0,031 \pm 0,076 \times 10^9/\text{л}$ ($n=71$, $p=0,001$). При этом у большинства пациентов репопуляции В-клеток в циркуляции не произошло (табл. 3), нормализация числа В-клеток отмечено только у 10% пациентов.

Ранее нами впервые было показано, что как ΔФЖЕЛ, так и ΔДСЛ позитивно коррелировали с кумулятивной дозой РТМ ($R=0,295$ и $0,34$ соответственно) [21]. Эти корреляции побудили нас изучить взаимосвязь между дозой РТМ и выраженностью деплеции В-клеток. Выявлена обратная корреляция количества В-клеток с кумулятивной дозой РТМ ($R=-0,237$, $p=0,048$), причем у больных с более выраженным улучшением легочной функции отмечается и более существенное снижение АК В-лимфоцитов (табл. 4).

Таблица 2. Количество В-клеток до начала терапии РТМ у больных с разной давностью заболевания

Давность болезни	Абс. количество В-клеток ($\times 10^9/\text{л}$)			Содержание В-клеток, %		
	n	M $\pm$ m	Диапазон	n	M $\pm$ m	Диапазон
Независимо от давности	67	$0,232 \pm 0,180$	0,008–0,720	64	$10,9 \pm 7,5$	0,7–31,3
Не более 3 лет	24	$0,324 \pm 0,200^*$	0,025–0,674	24	$14,80 \pm 7,14^{**}$	2,5–31,3
От 3 до 5 лет	14	$0,209 \pm 0,150$	0,069–0,640	14	$10,43 \pm 8,3$	2,6–28,9
Более 5 лет	29	$0,167 \pm 0,180^*$	0,008–0,720	26	$7,59 \pm 5,75^{**}$	0,7–25,8

Примечание: $p=0,006^*$, $p=0,001^{**}$

Таблица 3. Абсолютное количество В-клеток через 6 мес после первого введения РТМ и в конце наблюдения

Абсолютное количество В-лимфоцитов	Через 6 мес		В конце наблюдения	
	N=34	%	N=71	%
$\leq 0,005 \times 10^9/\text{л}$ (полная деплеция), в том числе	27	79	41	58
– не определяются	14	41	19	27
– $0,001\text{--}0,005 \times 10^9/\text{л}$	13	38	22	31
$> 0,005$ и $< 0,1 \times 10^9/\text{л}$ (неполная деплеция)	5	15	23	32
$> 0,1 \times 10^9/\text{л}$ (норма)	2	6	7	10

Таблица 4. Различия параметров функции легких (Δ ФЖЕЛ и Δ ДСЛ) и абсолютного количества В-клеток в зависимости от дозы РТМ Ме [25; 75 перцентили]

Кумулятивная доза РТМ	1. Δ ФЖЕЛ, процент от должной	<i>n</i> 1	2. Δ ДСЛ, процент от должной	<i>n</i> 2	3. В-лимфоциты $\times 10^9$ /л после лечения	<i>n</i> 3
<2 г	2,4 [-1,3; 6,8]	48	-0,35 [-6,0; 3,6]	44	0,005 [0,0015; 0,023]	48
≥ 2 г	7,5 [4,1; 13,4]	23	5,05 [0,0; 9,2]	22	0,001 [0,0; 0,012]	23
P	0,01		0,001		0,037	

По нашим данным исходное количество В-клеток в периферической крови больных ССД оставалось в пределах нормальных величин, но у пациентов с небольшой давностью заболевания, не получавших ЦФ, оно было выше, чем у остальных. Предполагается, что деплеция В-клеток с помощью РТМ на ранних стадиях ССД могла бы быть более эффективной, чем стандартная терапия. Однако при проведении двух небольших плацебо-контролируемых исследований у больных с ранней стадией ССД не удалось показать преимуществ РТМ над стандартной терапией, возможно, в связи с небольшим числом больных и коротким периодом наблюдения [25, 26]. В то же время результаты открытого применения РТМ в больших по объему группах с разной продолжительностью ССД продемонстрировали снижение общей активности болезни, уменьшение кожного фиброза и улучшение функции легких [13, 15, 27, 28]. По-видимому, на разных стадиях развития заболевания РТМ может влиять на разные патогенетические процессы, однако механизмы его действия при ССД изучены пока недостаточно. Имеются данные о том, что больных ССД с большой давностью болезни и получавших только стандартную терапию, на фоне общей лимфопении количество В-лимфоцитов (CD19+) периферической крови не отличалось от соответствующего показателя у здоровых людей [30]. Отмечена негативная корреляция ($R = -0,35$) между индексом активности ССД и ПС В-клеток в периферической крови больных. В нашей группе у больных с индексом активности >3 баллов отмечена тенденция к более глубокой деплеции В-клеток после лечения РТМ, что позволяет предположить более высокую эффективность анти-В-клеточной терапии у больных с высокой активностью ССД. Таким образом, в нашей группе больных исходное количество уровня В-клеток в крови оказалось важным показателем, в определенной степени, связанным с давностью болезни, активностью и предшествующей терапией ЦФ.

Применение РТМ приводило практически полной деплеции циркулирующих В-клеток в периферической крови, развивающейся в течение первого месяца после введения РТМ. Через полгода частота полной деплеции оставалась очень высокой (79%), однако у части больных началась восстановление популяции В-клеток. Через год от начала терапии РТМ число В-клеток оставалось значимо более низким по сравнению с исходным. При этом у большинства больных сохранялась полная или частичная деплеция В-лимфоцитов и только в 10% случаев их количество нормализовалось. Выраженность деплеции В-клеток относят к важным параметрам, определяющим эффективность РТМ. Обсуждая эффективность терапии у больных ССД в нашем исследовании, следует

подчеркнуть, что они получили разные курсовые дозы РТМ. При этом изначально большинство пациентов получили по 1000 мг РТМ, в последующем 23 из них (1 группа) повторно было введено еще ≥ 1 г РТМ (через 5–8 мес.) и суммарная доза составила около 2 г ($2,2 \pm 0,6$ г). Во 2 группе только 5 (10%) из 48 пациентов получили повторные курсы РТМ примерно через 6 мес, и в этой группе суммарная доза была вдвое меньше ($1,1 \pm 0,1$ г). Результаты терапии были лучше в 1 группе, что, наряду с более высокой суммарной дозой, может в определенной степени зависеть и от «дробного» введения РТМ. Это предположение согласуется с сообщением о том, что у больных РА, не ответивших на первый курс РТМ, эффективность терапии возрастает после второго курса РТМ, проведенного до репопуляции В-клеток (но не ранее чем через 6 мес после первого) [33,34]. В нашей группе через 6 мес. после введения 1 г РТМ у 15% больных ССД началась репопуляция и у 6% восстановилось число В-лимфоцитов, поэтому дополнительное введение в этот момент 1 г РТМ могло обеспечить более глубокую деплецию и соответственно лучший результат лечения. При ССД динамика количества В-клеток и их субпопуляций на фоне лечения РТМ изучена мало. По данным S Bosello и соавт. [35] после введения РТМ постепенное восстановление их числа в циркуляции начиналось через 6–12 мес., и у 5 из них, наблюдавшихся в динамике, оно оставалось значительно более низким, чем до лечения РТМ, даже через 24 мес. Другие авторы показали, что через 12 мес после начала терапии РТМ в начале процесса репопуляции В-клеток содержание их субпопуляций (наивных и клеток памяти) не восстановилось до исходного [26]. Определенный интерес представляет выявленная нами ассоциация более благоприятного клинического эффекта с более глубокой В-клеточной деплецией, выраженность которой обратно коррелирует с дозой РТМ. В настоящее время подходы к выбору оптимальной дозы РТМ при ССД, как и при других системных иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, требуют дальнейшего изучения в рамках проблемы их персонифицированной терапии [36,37].

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

- Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10103):1685–1699. doi:10.1016/S0140-6736(17)30933-9
- Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС 2012, 464 с. [Nasonov EL, editor. Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS;2012, 464 c. (In Russ)]
- Forestier A, Guerrier T, Jouvray M, et al. Altered B lymphocyte homeostasis and functions in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2018;17(3):244–255. doi: 10.1016/j.autrev.2017.10.015
- Sato S, Hasegawa M, Fujimoto M, Tedder TF, Takehara K. Quantitative genetic variation in CD19 expression correlates with autoimmunity. *J Immunol*. 2000;165(11):6635–6643. doi:10.4049/jimmunol.165.11.6635
- Fujimoto M, Sato S. B lymphocytes and systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17(6):746–51. doi: 10.1097/01.bor.0000179945.73518.28
- Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K. Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis: expanded naive B cells and diminished but activated memory B cells. *Arthritis Rheum*. 2004;50(6):1918–1927. doi:10.1002/art.20274
- Mavropoulos A, Simopoulou T, Varna A, et al. Breg cells are numerically decreased and functionally impaired in patients with systemic sclerosis. Mavropoulos A, Simopoulou T, Varna A, et al. Breg Cells Are Numerically Decreased and Functionally Impaired in Patients With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(2):494–504. doi:10.1002/art.39437
- Yoshizaki A. Pathogenic roles of B lymphocytes in systemic sclerosis. *Immunology Letters* 2018, 195:76–82 <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2018.01.002>.
- Sanges S, Guerrier T, Launay D, et al. Role of B cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Rev Med Interne*. 2017; 38(2):113–124. doi: 10.1016/j.revmed.2016.02.016
- Sakkas LI, Bogdanos DP. Systemic sclerosis: new evidence re-enforces the role of B cells. *Autoimmun Rev*. 2016; 15(2):155–61. doi: 10.1016/j.autrev.2015.10.005
- Pillai S. T and B lymphocytes in fibrosis and systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2019; 31(6):576–581. doi:10.1097/BOR.0000000000000644
- Faurschou M, Jayne DR. Anti-B cell antibody therapies for inflammatory rheumatic diseases. *Annu Rev Med*. 2014; 65:263–78. doi: 10.1146/annurev-med-070912-133235
- Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al. Effect of long-term treatment with rituximab on pulmonary function and skin fibrosis in patients with diffuse systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30 (2 suppl 71): S17–S22.
- Smith V, Piette Y, van Praet JT, et al. Two-year results of an open pilot study of a 2-treatment course with rituximab in patients with early systemic sclerosis with diffuse skin involvement. *J Rheumatol*. 2013;40(1):52–57. doi: 10.3899/jrheum.120778
- Jordan S, Distler JH, Maurer B, et al. EUSTAR Rituximab study group. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(6): 1188–94. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204522
- Gambichler T, Tigges C, Burkert B, Höxtermann S, Altmeyer P, Kreuter A. Absolute count of T and B lymphocyte subsets is decreased in systemic sclerosis. *Eur J Med Res*. 2010;15(1):44–46. doi:10.1186/2047-783x-15-1-44
- Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(11): 1747–1755. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204424
- Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S, et al. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(6):592–598. doi:10.1136/ard.60.6.592
- Behr J, Furst DE. Pulmonary function tests. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(Suppl. 5):65–67. doi: 10.1093/rheumatology/ken313
- Dass S, Rawstron AC, Vital EM, Henshaw K, McGonagle D, Emery P. Highly sensitive B cell analysis predicts response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(10):2993–2999. doi:10.1002/art.23902
- Ананьева ЛП, Конева ОА, Десинова ОВ и соавт. Влияние ритуксимаба на проявления активности и легочную функцию у больных системной склеродермией: оценка после года наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2019; 57(3): 265–273 [Ananyeva LP, Koneva OA, Desinova OV, et al. Effect of rituximab on the manifestations of activity and pulmonary function in patients with systemic sclerosis: one-year follow-up evaluation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):265–273. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-265-273>
- Hasegawa M, Hamaguchi Y, Yanaba K, et al. B-lymphocyte depletion reduces skin fibrosis and autoimmunity in the tight-skin mouse model for systemic sclerosis. *Am J Pathol*. 2006;169(3):954–66. doi: 10.2353/ajpath.2006.060205
- Matsushita T, Fujimoto M, Hasegawa M, et al. BAFF antagonist attenuates the development of skin fibrosis in tight-skin mice. *J Invest Dermatol*. 2007;127(12):2772–80. doi: 10.1038/sj.jid.5700919
- Dumoitier N, Chaigne B, Alexis Regent A, et al. Scleroderma Peripheral B Lymphocytes Secrete Interleukin-6 and Transforming Growth Factor and Activate Fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2017; 69 (5): 1078–1089. doi: 10.1002/art.40016
- Lafyatis R, Kissin E, York M, et al. B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(2):578–583. doi:10.1002/art.24249
- Boonstra M, Meijis J, Dorjée AI, et al. Rituximab in early systemic sclerosis. *RMD Open* 2017;3:e000384. doi:10.1136/rmdopen-2016-000384
- Bosello SL, De Luca G, Rucco M, et al. Long-term efficacy of B cell depletion therapy on lung and skin involvement in diffuse systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(4): 428–436. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.09.002
- Daoussis D, Melissaropoulos K, Sakellaropoulos G, et al. A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2017; 46(5): 625–631. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.10.003
- Melsens K, Vandecasteele E, Deschepper E, et al. Two years follow-up of an open-label pilot study of treatment with rituximab in patients with early diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Acta Clin Belg*. 2018;73(2):119–125. doi: 10.1080/17843286.2017.1372244
- Gumkowska-Sroka O, Jagoda K, Owczarek A, et al. PJ. Cytometric Characterization of Main Immunocompetent Cells in Patients with Systemic Sclerosis: Relationship with Disease Activity and Type of Immunosuppressive Treatment. *J Clin Med*. 2019;8(5):625. doi:10.3390/jcm8050625
- Dass S, Rawston AS, Vital EM, et al. High sensitivity B cell analysis predicts response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(10):2993–9. doi: 10.1002/art.23902
- Vital EM, Rawstron AC, Dass S, et al. Reduced dose rituximab in rheumatoid arthritis: efficacy depends on degree of B-cells depletion. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):603–8. doi: 10.1002/art.30152
- Vital EM, Dass S, Rawstron AC, et al. Management of nonresponse to rituximab in rheumatoid arthritis. Predictors and outcome of re-treatment. *Arthritis Rheum*. 2010;62(5):1273–9. doi: 10.1002/art.27359
- Mease PJ, Cohen S, Gaylis NB, et al. Efficacy and safety of retreatment in patients with rheumatoid arthritis with previous inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results

- from the SINRISE trial. *J Rheumatol*. 2010;37(5):917-27. doi: 10.3899/jrheum.090442.
35. Bosello S, De Santis M, Lama G, et al. B cell depletion in diffuse progressive systemic sclerosis: safety, skin score modification and IL-6 modulation in an up to thirty-six months follow-up open-label trial. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R54. doi: 10.1186/ar2965
 36. Reddy V, Leandro M. Variability in clinical and biological response to rituximab in autoimmune disease: an opportunity for personalized therapy? *Int J Clin Rheumatol*. 2014; 9(3):279-93. doi: 10.2217/ijr.14.18
 37. 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 [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, et al. Prospects for anti-B-cell therapy in immune-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice*. 2019; 57:1-40. (In Russ.)]. doi:10.14412/1995-4484-2019-3-40

Ананьева Л.П. ORCID: 0000-0002-3248-6426
Гарзанова Л.А. ORCID: 0000-0002-5012-0540
Десинова О.В. ORCID: 0000-0002-0283-9681
Конева О.А. ORCID: 0000-0003-3650-7658
Старовойтова М.Н. ORCID: 0000-0002-1004-9647
Овсянникова О.Б. ORCID: 0000-0003-2667-4284
Алексанкин А.П. ORCID: 0000-0001-6686-0896
Глухова С.И. ORCID: 0000-0002-8843-705X

Особенности поражения аксиального скелета при псориатическом артрите: данные реальной клинической практики

Губарь Е.Е.¹, Логинова Е.Ю.¹, Корсакова Ю.Л.¹, Коротаева Т.В.¹, Глухова С.И.¹, Седунова М.В.², Приставский И.Н.², Бондарева И.Н.³, Умнова И.Ф.⁴, Насонов Е.Л.^{1,5}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», г. Москва, Россия;
²Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая ревматологическая больница № 25», г. Санкт-Петербург, Россия;
³ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», Кемерово, Россия;
⁴БУЗОО ОКБ г. Омск, Россия;
⁵ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
²190068, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяечская, 30;
³650000, г. Кемерово, Октябрьский пр., 22;
⁴644111, г. Омск, ул. Березовая, 3;
⁵119991, Москва, ул. Трубетцкая, 8, стр. 2

Цель исследования — сравнить клинические особенности двух групп больных псориатическим артритом (ПсА): с вовлечением осевого скелета и без аксиального поражения.

Материал и методы. Обследовано 385 больных ПсА (172 мужчины и 213 женщин) из Общероссийского регистра, диагноз соответствовал критериям CASPAR. Помимо стандартного обследования, всем пациентам проводилась рентгенография таза, определение HLA-B27. Сакроилеит (СИ), по данным рентгенографии (рСИ), регистрировался при наличии двусторонних изменений, соответствующих как минимум II ст., или односторонних — как минимум III ст. по Kellgren. Активность заболевания оценивалась по индексам DAS28 (Disease activity score 28), DAPSA (Disease activity in psoriatic arthritis) и BASDAI (Bath ankylosing spondylitis disease activity index). Оценка интенсивности боли (ОБ) и общая оценка активности заболевания пациентом (ООЗП) проводилась с использованием 100 мм визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Сформированы 2 группы: в первую вошли пациенты с аксиальным поражением, имевшие рСИ — рСИ(+), во вторую — больные без аксиального поражения, у которых рСИ отсутствовал — рСИ(-).

Результаты

В группу с аксиальным поражением вошли 214 (55,6%) пациентов, 106 мужчин и 108 женщин, в группу без аксиального поражения — 171 (44,4%) пациент, 66 мужчин и 105 женщин (табл. 1). В группе рСИ(+) было достоверно больше лиц мужского пола — 49,5%, чем в группе рСИ(-) — 38,6% (отношение шансов (ОШ) 1,56; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,6–2,4; $p=0,0324$). HLA-B27 выявлялся чаще в группе рСИ(+), чем в группе рСИ(-), соответственно у 62 из 126 и у 26 из 78 больных (ОШ 1,9; 95% ДИ 1,1–3,5). При наличии рСИ отмечался более тяжелый эрозивный периферический артрит, чем при его отсутствии. Медиана числа болезненных суставов (ЧБС) составила 9 [14; 18] и 6 [3; 12] ($p=0,02$), а эрозии на рентгенограммах стоп обнаружены у 58 (27,1%) и 29 (17%) пациентов соответственно (ОШ 1,8; 95% ДИ 1,1–3,0). При наличии рСИ активность заболевания была выше, чем при его отсутствии. Медиана индекса DAS28 составляла 4,3 [3,3; 5,6] и 4,05 [3,03; 4,88] ($p=0,02$), DAPSA — 28,40 [15,65; 43,65] и 20,0 [12,45; 30,0] ($p<0,01$), BASDAI — 1,6 [0; 5,1] и 0 [0; 4,5] ($p<0,01$), С-реактивного белка (СРБ) — 0,9 [0,4; 2,2] мг/дл и 0,8 [0,3; 1,3] мг/дл соответственно ($p=0,029$). ООЗП по ВАШ — 56,5 [42,3; 70,0] мм и 50,0 [30,0; 60,0] мм ($p<0,01$); ООЗВ — 54,0 [40,0; 69,5] мм и 40,0 [25,5; 50,0] мм ($p<0,01$); ОБ по ВАШ — 50,0 [40,0; 70,0] мм и 50,0 [20,5; 58,8] мм соответственно ($p<0,01$). В группе рСИ(+) чаще наблюдалось поражение энтезисов, которое оценивалось по индексу LEI и чаще встречались дактилиты. Медиана индекса LEI составила 0 [0; 2] и 0 [0; 1] ($p=0,02$), а дактилиты выявлены у 71 (31,2%) и 32 (18,7%) пациентов соответственно (ОШ 2,2; 95% ДИ 1,3–3,5). У пациентов с рСИ(+) отмечалось более тяжелое поражение кожи, чем при рСИ(-). Индекс BSA (Body Surface Area) >3% был у 94 (43,9%) и 57 (33,3%) больных соответственно (ОШ 1,7; 95% ДИ 1,03–2,4). При наличии аксиального поражения отмечались более выраженные функциональные нарушения, чем при его отсутствии. Медиана НАQ составляла соответственно 1,0 [0,6; 1,5] и 0 [0–2,2] ($p=0,02$).

Выводы. При вовлечении осевого скелета у больных ПсА наблюдается более тяжелое поражение суставов, большая частота энтезисов и дактилитов, более выраженный псориаз, что следует учитывать при выборе тактики лечения.

Ключевые слова: аксиальный псориатический артрит; сакроилеит при рентгенографии, антиген HLA B27.

Для ссылки: Губарь Е.Е., Логинова Е.Ю., Корсакова Ю.Л. и др. Особенности поражения аксиального скелета при псориатическом артрите: данные реальной клинической практики. Научно-практическая ревматология 2020;58 (4): 401–406.

SPECIFIC FEATURES OF AXIAL INVOLVEMENT IN PSORIATIC ARTHRITIS: DATA FROM REAL CLINICAL PRACTICE

Gubar E.E.¹, Loginova E.Yu.¹, Korsakova Yu.L.¹, Korotayeva T.V.¹, Glukhova S.I.¹, Sedunova M.V.², Pristavsky I.N.², Bondareva I.N.³, Umnova I.F.⁴, Nasonov E.L.^{1,5}

Objective. To compare clinical features in psoriatic arthritis (PsA) patients with and without axial involvement.

Subjects and methods. 385 PsA patients (172 males and 213 females) from National PsA Register were examined, their diagnosis verified according to CASPAR criteria. Patients' median age was 45 [35; 54] years, median disease duration — 5,1 [0; 8] years. Pelvis X-ray and HLA-B27 levels in addition to physical examinations were obtained in all patients. Sacroiliitis (SI) was established based on radiographic findings (rSI) including bilateral changes corresponding to at least stage II, or unilateral — corresponding to at least stage III of Kellgren-Lawrence radiographic grading scale. Patients' radiographs were evaluated by an independent radiologist. Disease activity was assessed using the DAS28 (Disease activity score 28), DAS (Disease activity in psoriatic arthritis) and BASDAI (Bath ankylosing spondylitis disease activity index) scales. 100 mm visual analog scale (VAS) was used for assessment of pain intensity (PI) and the Patient's Global Assessment of Disease Activity (PtGA). Patients were distributed into two groups: Group 1 included rSI(+) patients, Group 2 — patients without radiologically confirmed SI — rSI(-).

Results. Group 1 included 214 (55,6%) patients with axial involvement, 106 males and 108 females, Group 2 rSI(-) —

¹VA Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

² Clinical Rheumatology Hospital №25, Saint Petersburg, Russia

³ Kemerovo Regional Clinical Hospital named after SV Belyaev, Kemerovo, Russia

⁴ Omsk Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia.

⁵ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, MOH (Sechenov University), Moscow, Russia;

¹ 34A Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

² 30, Bolshaya Podyacheskaya St., Saint Petersburg 190068;

³ Oktyabr'skiy pr., 22, Kemerovo, 650000;

⁴ 3, Berezhovaya str., Omsk 644111

⁵ 8, Trubetskaya str, bld 2, Moscow 119991

Контакты: Елена Ефимовна Губарь; gubarelena@yandex.ru

Contacts: Gubar Elena; gubarelena@yandex.ru

Поступила 13.04.2020

171 (44,4%) patients, 66 males and 105 females. Proportion of men was significantly higher in rSi(+) group — 49,5% vs 38,6% in rSi(-) group (Odds Ratio, OR — 1,56, 95% CI 1,6-2,4; $p = 0,0324$). Patient's median age was 45 [35; 54] and 46 [34; 56] years, respectively ($p = 0,911$). Higher rates of HLA-B27 positivity were found in group rSi(+) patients, than in rSi(-), respectively in 62 out of 126 and in 26 out of 78 patients (OR 1,9, 95% CI 1,1-3,5). Patients from rSi(+) group had more severe erosive peripheral arthritis. Median tender joint counts (TJC) were 9 [14; 18] and 6 [3; 12] ($p = 0,02$), while radiographic feet bone erosions were found in 58 (27,1%) and 29 (17%) patients, respectively (OR 1,8, 95% CI 1,1-3,0). Disease activity was higher in rSi(+) group. Median DAS28 score was 4,3 [3,3; 5,6] and 4,05 [3,03; 4,88] ($p = 0,02$), DAPSA — 28,40 [15,65; 43,65] and 20,0 [12,45; 30,0], ($p < 0,01$), BASDAI — 1,6 [0; 5,1] and 0 [0; 4,5] ($p < 0,01$), C-reactive protein (CRP) — 0,9 [0,4; 2,2] mg/dl and 0,8 [0,3; 1,3] mg/dl, respectively ($p = 0,029$). PtGA VAS values were 56,5 [42,3; 70,0] mm and 50,0 [30,0; 60,0] mm ($p < 0,01$); physicians global assessment (PGA) — 54,0 [40,0; 69,5] mm and 40,0 [25,5; 50,0] mm ($p < 0,01$); PI VAS values were 50,0 [40,0; 70,0] mm and 50,0 [20,5; 58,8] mm, respectively ($p < 0,01$). Higher rates of entheses involvement based on the Leeds Enthesitis Index (LEI) and dactylitis were documented in rSi(+) group. Median LEI score was 0 [0; 2] and 0 [0; 1] ($p = 0,02$), while dactylitis was established in 71 (31,2%) and 32 (18,7%) patients, respectively (OR 2,2, 95% CI 1,3-3,5). More severe cutaneous involvement was also found in rSi(+) patients as compared to rSi (-). BSA (Body Surface Area) $> 3\%$ involvement was established in 94 (43,9%) and 57 (33,3%) patients, respectively (OR 1,7, 95% CI 1,03-2,4). Axial involvement was associated with more pronounced functional impairment. Median HAQ was 1,0 [0,6; 1,5] and 0 [0-2,2] ($p = 0,02$).

Conclusion. Axial involvement in PsA patients is associated with more severe articular damage, higher enthesitis and dactylitis rates, more severe psoriasis, which should be considered when planning treatment.

Key words: axial psoriatic arthritis; radiological sacroiliitis, HLA B27.

For reference: Gubar E.E., Loginova E.Yu., Korsakova Yu.L. et al. Specific features of axial involvement in psoriatic arthritis: data from real clinical practice. Nauchno-Practicheskaya Revmatologia=Rheumatology Science and Practice. 2020; 58(4): 401–406 (In Russ).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-401-406

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое иммуновоспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы спондилоартритов (СпА), ассоциированное с псориазом. ПсА относится, как правило, к периферическим СпА, однако при преобладании аксиальной симптоматики заболевание можно характеризовать как аксиальный СпА (аксСпА) с псориазом [1]. В настоящее время в литературе широко используется термин «аксиальный ПсА» (аксПсА) [2, 3]. Гетерогенность клинических проявлений при ПсА не всегда позволяет четко классифицировать заболевание у конкретного пациента.

Распространенность аксиального поражения при ПсА, варьирует в широких пределах — от 25 до 70% [2, 4]. Столь выраженные различия связаны в первую очередь с разными подходами к диагностике ввиду отсутствия определенной дефиниции аксПсА. В большинстве исследований для подтверждения осевого поражения используется рентгенография крестцово-подвздошных суставов (КПС) [3], реже шейного и поясничного отделов позвоночника [5], в отдельных работах — магнитно-резонансная томография (МРТ) аксиальных структур [6], или на основании клинических симптомов [2]. В последнее время появились сообщения о более тяжелом течении ПсА при вовлечении в воспалительный процесс осевого скелета [2, 7]. У таких больных отмечается более выраженный периферический артрит, энтезит, дактилит, псориаз кожи и ногтей. Кроме того, согласно современным представлениям, наличие у пациента аксиального поражения имеет самостоятельное значение для выбора терапии [8, 9]. Все эти данные свидетельствуют об актуальности изучения поражения осевого скелета в рамках регистров пациентов с ПсА.

Материал и методы

В исследование включено 385 пациентов с ПсА из 43 регионов Российской Федерации. Среди них было 172 мужчины и 213 женщин с ПсА, соответствующих критериям CASPAR (2006 г.) [10]. Все больные подписали информированное согласие на участие в Общероссийском регистре. Медиана возраста составила 45 [35; 54] лет, длительности заболевания — 5,1 [0; 8] лет. Всем больным проводилось стандартное клиническое обследование. Активность периферического артрита оценивалась по индексу DAS28 (Disease activity score 28). DAS28 $> 5,1$ был показателем высокой; 5,1 $\geq$ DAS28 $\geq 3,2$ — умеренной; 2,6 $\leq$ DAS28 $< 3,2$ — низкой активности и DAS28 $< 2,6$ — ремиссии. Всем пациентам проводилась оценка активности ПсА по индексу DAPSA (Disease activity in psoriatic arthritis). Активность считалась высокой при DAPSA > 28 , умеренной — при DAPSA 15–28, низкой — при DAPSA 5–14, ремиссия — при DAPSA 0–4. Большинство пациентов имели высокую или умеренную активность периферического артрита. Медиана DAS28 составила 4,2 [3,2; 5,2], DAPSA — 24,8 [14,3; 40]. Оценивалась также активность заболевания по BASDAI (Bath ankylosing spondylitis disease activity index). Медиана индекса BASDAI составила 2,6 [0; 5,2]. Медиана СОЭ — 20 [9,25; 35] мм/ч (по Вестергрену), С-реактивного белка (СРБ) — 0,9 [0,3; 1,9] мг/дл. Для оценки энтезисов использовали Лидский энтезиальный индекс (LEI) [11]. Минимальный счет по индексу LEI — 0, максимальный — 6 баллов. Кроме того, учитывали количество пальцев с острым дактилитом. Всем пациентам выполнялась стандартная рентгенография таза, рентгенография кистей и дистальных отделов стоп. В нашем исследовании критерием аксиального поражения мы считали наличие достоверного сакроилеита (СИ) по данным рентгенографии (рСИ),

а именно двустороннего СИ II ст. и выше или одностороннего СИ III ст. и выше по Kellgren. Пациенты с болями в спине/шее или с ограничением подвижности позвоночника специально в настоящее исследование не отбирались.

Площадь поражения кожи оценивалась по BSA (Body Surface Area). При вовлечении <3% она считалась незначительной, 3–10% — умеренной и >10% — распространенной. При определении BSA считали, что 1 ладонь пациента до средних фаланг пальцев соответствует 1% площади тела. При BSA ≥3% рассчитывали PASI (Psoriasis Area Severity Index) [12]. Индекс PASI до 10 баллов соответствует легкой, 11 и более баллов — среднетяжелой и тяжелой степени псориаза [12].

Оценка интенсивности боли (ОБ), общая оценка активности заболевания пациентом (ООЗП), общая оценка активности заболевания врачом (ООЗВ) проводились с использованием 100 мм визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), оценка функционального статуса — по индексу HAQ (Health Assessment Questionnaire) [13]. Медиана ОБ составляла 50 [30; 66,5] мм, ООЗП — 50 [37; 70] мм, ООЗВ — 50 [30; 60] мм, HAQ — 1 [0,5; 1,38]. 204 пациентам было проведено серологическое титрование антигена HLA-B27 методом полимеразной цепной реакции.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Анализ включал общепринятые процедуры описательной статистики, непараметрические методы сравнения, рассчитывали медиану (Me) [25; 75 перцентили], 95% достоверный интервал (ДИ), отношение шансов (ОШ).

Результаты

Сформированы 2 группы: в первую вошли пациенты с аксиальным поражением, имеющие рСИ — рСИ (+); во вторую — больные без аксиального поражения, у которых рСИ отсутствовал — рСИ (-). В группу с аксиальным поражением было включено 214 (55,6%) пациентов, 106 мужчин и 108 женщин, в группу без аксиального поражения — 171 (44,4%) пациент, 66 мужчин и 105 женщин (табл. 1). В группе рСИ (+) было значимо больше лиц мужского пола — 49,5%, чем в группе рСИ (-) — 38,6% (ОШ 1,56; 95% ДИ 1,6–2,4; $p=0,0324$). Медиана возраста в группе 1 составила 45 [35; 54] лет, а в группе 2 — 46 [34; 56] лет ($p=0,911$).

Типирование антигена HLA-B27 было проведено у 126 больных группы 1 и у 78 пациентов группы 2. HLA-B27 был выявлен соответственно у 62 (49,2%) и 26 (33,3%) больных (ОШ 1,9; 95% ДИ 1,1–3,5).

У пациентов, имевших вовлечение в воспалительный процесс осевого скелета, выявлен более тяжелый периферический артрит. Число болезненных суставов (ЧБС), индексы DAS28 и DAPSA у них были значимо выше, чем в группе рСИ (-). Медиана ЧБС составила 9 [14; 18] и 6 [3; 12] ($p=0,02$), DAS28 — 4,3 [3,3; 5,6] и 4,0 [3,0; 4,9] ($p=0,02$), DAPSA — 28,40 [15,7; 43,7] и 20,0 [12,5; 30,0] ($p<0,01$) соответственно. О тяжелом периферическом артрите у пациентов с аксиальным поражением свидетельствует большая частота выявления у них эрозивного артрита. Эрозии на рентгенограммах стоп были обнаружены у 58 (27,1%) пациентов группы 1 и у 29 (17%) больных группы 2 (ОШ 1,8; 95% ДИ 1,1–3,0). Значимых различий по частоте эрозивного артрита кистей между группами не обнаружено.

Среди пациентов с аксиальным поражением значимо чаще наблюдалось поражение энтезисов, которое оценивалось по энтезиальному индексу LEI, и чаще встречались дактилиты, чем у больных без рСИ. Медиана индекса LEI

составила 0 [0; 2] и 0 [0; 1] ($p=0,02$), а дактилиты имелись у 71 (31,2%) и 32 (18,7%) пациентов соответственно (ОШ 2,2; 95% ДИ 1,3–3,5).

Среди пациентов с вовлечением осевого скелета площадь поражения кожи — BSA >3% была выявлена в 94 (43,9%), а у больных без рСИ — в 57 (33,3%) случаях (ОШ 1,7; 95% ДИ 1,03–2,4).

У пациентов, имевших рСИ, уровень СРБ был выше, чем при отсутствии рСИ. Медиана СРБ составила 0,9 [0,4; 2,2] и 0,8 [0,3; 1,3] мг/дл ($p=0,029$).

Среди пациентов с аксиальным поражением индекс BASDAI, ООЗП, ОБ и ООЗВ были выше, чем в группе рСИ (-). Медиана индекса BASDAI составила 1,6 [0; 5,1] и 0 [0; 4,5] ($p<0,01$), ООЗП — 56,5 [42,3; 70,0] и 50,0 [30,0; 60,0] мм ($p<0,01$), ОБ — 50,0 [40,0; 70,0] и 50,0 [20,5; 58,8] мм ($p<0,01$), ООЗВ — 54,0 [40,0; 69,5] и 40,0 [25,5; 50,0] мм ($p<0,01$) соответственно. При наличии рСИ отмечались более выраженные функциональные нарушения, чем при отсутствии аксиального поражения. Медиана HAQ составила соответственно 1,0 [0,6; 1,5] и 0 [0; 2,2] ($p=0,02$).

Обсуждение

Исследование поражения осевого скелета при ПсА в рамках Общероссийского регистра представляет большой интерес. География Регистра охватывает 43 региона РФ. В исследовании были проанализированы клинические, лабораторные и рентгенологические данные 385 пациентов. Таким образом, настоящая работа является самым крупным исследованием поражения осевого скелета при ПсА в России, и ее результаты отражают реальную клиническую практику.

Нами была выявлена высокая распространенность поражения осевого скелета у больных ПсА в российской популяции — более чем у половины пациентов (в 55,6% случаев) был обнаружен рСИ, тогда как по результатам крупного мета-анализа 2019 г. [14] он был выявлен лишь у трети (33,3%) больных. Необходимо отметить, что интерпретация рентгенологических изменений, соответствующих особенно ранним стадиям СИ (I–II ст.), часто вызывает затруднения ввиду анатомических особенностей КПС и требует специальной квалификации эксперта-рентгенолога. С этим может быть связана как «гипердиагностика», так и «гиподиагностика» СИ в реальной клинической практике.

Несмотря на частое вовлечение осевого скелета в воспалительный процесс при ПсА, до настоящего времени в ревматологии нет единого мнения в отношении дефиниции аксиального поражения, нет четких рекомендаций, касающихся визуализации аксиальных структур. На повестке дня стоит существенный вопрос: как диагностировать акс-ПсА? Нужно ли учитывать сочетание клинических и рентгенологических симптомов, как при постановке диагноза «анкилозирующий спондилит» (АС), или же с учетом возможности латентного течения акс-ПсА достаточно использовать только рентгенологические маркеры и какие?

В связи с отсутствием определенных критериев диагноза акс-ПсА в разных исследованиях используются различные параметры (критерии отбора) для выявления аксиального поражения [2, 3, 5–7]. Так, в работе S. Z. Aydin и соавт. [3], как и в нашем исследовании, в группу пациентов с акс-ПсА были включены больные с рСИ (двусторонним ≥2 ст. или односторонним ≥3 ст.). В то же время M. Nagoon и соавт. [7] учитывали наличие хотя бы одностороннего СИ как минимум 2 стадии. D. Jadon. и соавт.

[5] для диагностики поражения осевого скелета использовали данные рентгенографии не только КПС, но и шейного и поясничного отделов позвоночника. В этом исследовании [5] в группу аксПсА были отобраны больные с наличием рСИ и/или ≥ 1 синдесмофита/парасиндесмофита. А у больных американского регистра CORRONA [2] аксиальное поражение было диагностировано на основании клинических признаков (мнение ревматолога) и/или рентгенографии/магнитно-резонансной томографии (МРТ) КПС. В связи с тем, что визуализация осевого скелета в этой работе проводилась далеко не всем больным, в группу с аксиальным поражением вошло всего лишь 12,5% пациентов, и сами авторы обсуждают возможность «гиподиагностики». Пациенты Общероссийского регистра наблюдались в различных лечебных учреждениях, и мы не располагали данными других методов визуализации, помимо рентгенографии таза. Мы не учитывали данные рентгенографии позвоночника и МРТ КПС, что, безусловно, является ограничением нашей работы. Можно предположить, что истинная распространенность поражения осевого скелета среди пациентов Общероссийского регистра еще выше, поскольку при ПсА, в отличие от АС, поражение позвоночника возможно и без СИ. В одном из недавних исследований [5], в которое были включены 200 пациентов с ПсА, рентгенологические признаки спондилита (синдесмофиты/парасиндесмофиты) при отсутствии признаков СИ были обнаружены в 33% случаев. По материалам турецкого регистра больных ПсА [3], этот показатель был существенно ниже и составил 6%. Кроме того, не располагая данными МРТ, мы могли не выявить пациентов с активным СИ (остеитом) на том этапе, когда

структурные изменения в КПС, определяемые при рентгенографии, еще не сформировались. В нашей предыдущей работе [6] активный СИ по данным МРТ определялся у 35% больных ПсА с ранним периферическим артритом. Известно, что структурные изменения в КПС могут появляться спустя годы после активного воспаления. Поэтому в настоящем исследовании у части больных с поражением осевого скелета мы могли его не обнаружить.

В целом поздняя и недостаточная диагностика аксиального поражения при ПсА, как правило, связана с характерной его особенностью — с возможностью бессимптомного течения (silent disease в англоязычной литературе): у четверти пациентов с поражением аксиальных структур отсутствуют воспалительные боли в спине (ВБС) [5, 6], а более чем в половине случаев ВБС имеют эпизодический, слабо выраженный характер [6]. Кроме того, ВБС при ПсА по характеру отличаются от ВБС при АС: чувствительность «опросника» по ВБС (ASAS) для аксПсА ниже, чем для АС. [15]. Некоторые авторы считают, что ВБС при аксПсА соответствует критериям ASAS только при высокой активности заболевания (интенсивность боли в спине ≥ 4 по числовой рейтинговой шкале, BASDAI ≥ 4 , несмотря на применение нестероидных противовоспалительных препаратов, НПВП) [16]. Необходимо также учитывать, что часто единственной локализацией болей является шейный отдел позвоночника [6].

Следует отметить, что при ярком периферическом артрите и пациент, и врач могут игнорировать слабо выраженные аксиальные симптомы. В таком случае пациенту часто не проводится рентгенография таза и позвоночника [3]. По данным турецкого регистра больных ПсА ($n=1186$), аксиальное поражение было диагностировано ревматологом

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Параметры		Пациенты с аксиальным поражением (n=214)	Пациенты без аксиального поражения (n=171)	P, ОШ
Пол	Мужской, n	106 (49,5%)	66 (38,6%)	ОШ 1,56 [1,6–2,4] p=0,032
	Женский, n	108 (50,5%)	105 (61,4%)	
Возраст (лет), Ме [25; 75 перцентили]		45 [35–54]	46 [34–56]	p=0,911
HLA-B27(+), n		62	26	ОШ 1,9 [1,1–3,5]
HLA-B27(-), n		64	52	
ЧБС, Ме [25; 75 перцентили]		9 [14–18]	6 [3–12]	p=0,02
Рентгенограмма стоп	Эрозии (+), n	58 (27,1%)	29 (17%)	ОШ 1,8 [1,1–3,0]
	Эрозии (-), n	156 (72,9%)	142 (83%)	
LEI, Ме [25; 75 перцентили]		0 [0–2]	0 [0–1]	p=0,02
Дактилиты, n	(+)	71 (33,8%)	32 (18,7%)	ОШ 2,2 [1,3–3,5]
	(-)	139 (66,2%)	139 (81,3%)	
DAS28, Ме [25; 75 перцентили]		4,3 [3,3–5,6]	4,05 [3,03–4,88]	p=0,02
DAPSA, Ме [25; 75 перцентили]		28,40 [15,65–43,65]	20,0 [12,45–30,0]	p < 0,01
BASDAI, Ме [25; 75 перцентили]		1,6 [0–5,1]	0 [0–4,5]	p < 0,01
СРБ мг/дл, Ме [25; 75 перцентили]		0,9 [0,4–2,2]	0,8 [0,3–1,3]	p=0,029
ООЗП по ВАШ (мм), Ме [25; 75 перцентили]		56,5 [42,3–70,0]	50,0 [30,0–60,0]	p < 0,01
ОБ по ВАШ (мм), Ме [25; 75 перцентили]		50,0 [40,0–70,0]	50,0 [20,5–58,8]	p < 0,01
ООЗВ по ВАШ (мм), Ме [25; 75 перцентили]		54,0 [40,0–69,5]	40,0 [25,5–50,0]	p < 0,01
BSA >3%, n		94 (43,9%)	57 (33,3%)	ОШ 1,7 [1,03–2,4]
BSA <3%, n		120 (56,1%)	114 (66,7%)	
HAQ баллы Ме [25; 75 перцентили]		1,0 [0,6–1,5]	0 [0–2,2]	p=0,02

Примечание: ОШ – отношение шансов

у 415 (35,0%) и не было диагностировано у 771 (65,0%) пациента в связи с отсутствием клинической симптоматики. Когда 164 пациентам из второй группы была выполнена рентгенография таза, то в 68,3% случаев ($n=112$) у них был выявлен рСИ. Авторы сравнивают больных ($n=112$), имевших бессимптомный рСИ, с группой пациентов ($n=415$), у которых исходно был диагностирован аксПсА. Оказалось, что пациенты с латентным аксиальным поражением имели большее число болезненных и припухших суставов, а результаты оценки по опросникам в обеих группах были сопоставимы. Тем не менее эти больные реже получали ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) α . Малосимптомное течение поражения позвоночника у больных ПсА, позднее назначение адекватной терапии со временем приводит к структурным изменениям в позвоночнике и серьезным функциональным нарушениям. Представляется перспективным выявление поражения осевого скелета у пациентов с псориазом на субклинической стадии ПсА [17]. С этой целью необходимо более тесное взаимодействие дерматологической и ревматологической служб [17].

Результаты проведенного исследования показали, что среди российских пациентов с ПсА, имеющих поражение осевого скелета, достоверно больше лиц мужского пола, что согласуется с данными нашей предыдущей работы [6] и исследования X. Baraliakos и соавт. [1].

По данным Общероссийского регистра пациентов с ПсА, как и в данном исследовании пациентов с ранними формами ПсА [6], установлено, что при аксиальном поражении частота носительства антигена HLA-B27 достоверно выше, чем в группе больных с периферической формой заболевания, и составляет 49,2%. Эти результаты согласуются с данными других авторов [1, 2]. Клиническое значение обнаружения HLA-B27 велико, поскольку ассоциируется с ранним началом артрита и тяжелым поражением периферических суставов при аксПсА [7, 18]. Кроме того, согласно данным датского регистра пациентов со СпА [19], наличие HLA-B27 влияет на эффективность ингибиторов ФНО - α , причем как у больных АС, так и у пациентов с нерентгенологическим СпА. У носителей антигена HLA-B27 лучше ответ на эту терапию и дольше ее выживаемость [19].

В настоящее время в литературе широко обсуждается роль генетических факторов. Несмотря на то что HLA-B27 — наиболее известный генетический фактор риска аксиального поражения, HLA-B*0801 является лучшим предиктором развития рСИ при ПсА ($p=0,002$), чем HLA-B*2705 ($p=0,059$) [7]. Примечательно, что особенно значимая ассоциация гена HLA-B*0801 была выявлена с наличием асимметричного СИ ($p=0,001$), более характерного для ПсА.

Результаты нашего исследования, свидетельствующие о более тяжелом течении ПсА при аксиальном поражении, согласуются с сообщениями других авторов [2, 7]. Интересно отметить, что при анализе данных Общероссийского регистра и американского регистра CORRONA были получены сходные результаты по тяжести аксПсА, несмотря на разные критерии отбора в группу больных с поражением осевого скелета. При аксПсА был выявлен более тяжелый деструктивный периферический артрит, большая частота энтезитов и дактилитов, имелась более высокая активность заболевания по всем исследуемым индексам, более высокий уровень СРБ, более тяжелое течение псориаза кожи и ногтей [2, 7]. К сожалению, в отличие от авторов цитируемых выше работ [2, 7], мы не учитывали тяжесть поражения ногтевых пластин, так как индекс mNAPSI (The Nail Psoriasis Severity Index) определялся

у очень ограниченного числа пациентов. Мы планируем в дальнейшем оценить тяжесть поражения ногтей среди пациентов с вовлечением осевого скелета, наблюдающихся в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. Этот вопрос привлекает особое внимание, поскольку дистрофия ногтей рассматривается как особая форма энтезита [17] и считается предиктором аксиального поражения [17].

Среди наших больных, имевших поражение осевого скелета, заболевание протекало тяжелее, также по данным опросников, что согласуется с результатами исследования P. J. Mease и соавт. [2]. У больных этой группы отмечены более высокие показатели ОБ, ООЗП; хуже функциональный статус согласно опроснику HAQ. Кроме того, по данным регистра CORRONA, у больных, имеющих аксиальное поражение, хуже показатели работоспособности (опросник WPAI (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire)), более выражены нарушения повседневной деятельности по опроснику EQ-5D-3L (European Quality of Life Questionnaire) и выше частота депрессий [2].

Выявление аксиального поражения при ПсА представляет не только академический интерес. В соответствии с международными клиническими рекомендациями при аксиальном и периферическом вариантах заболевания используется разная терапевтическая тактика. При периферическом артрите в первую очередь назначаются синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП), которые не эффективны при аксиальном поражении [20]. При аксПсА в случае неэффективности НПВП сразу назначаются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП): ингибиторы ФНО - α или ингибиторы интерлейкина (ИЛ)-17 А [20]. Поэтому для применения современной инновационной терапии ПсА необходима ранняя диагностика поражения осевого скелета. С этой целью следует использовать визуализацию аксиальных структур (рентгенографию таза, шейного и поясничного отделов позвоночника; МРТ — при ранних формах заболевания) у всех больных ПсА, в том числе и у пациентов без ВБС.

Для ответа на недостающие вопросы в будущем необходимо прийти к единому мнению о дефиниции аксПсА. В перспективе следует разработать клинические критерии, которые позволят заподозрить аксиальное поражение у каждого конкретного пациента. Особенно интересно будет сравнить клинические и рентгенологические особенности, а также биомаркеры аксПсА и АС. Необходимо дальнейшее изучение аксиального поражения в рамках регистров больных ПсА. Результаты настоящего исследования позволяют сформулировать следующие основные выводы:

- Аксиальное поражение встречается более чем у половины пациентов с ПсА.
- Аксиальное поражение чаще выявляется у лиц мужского пола и носителей HLA-B27.
- У пациентов с поражением осевого скелета наблюдается более тяжелый эрозивный артрит, чаще выявляются энтезиты и дактилиты, выше активность заболевания, выше уровень СРБ, имеется более тяжелый псориаз.
- При аксиальном поражении наблюдается большая тяжесть заболевания согласно оценке пациентов.
- Для оптимизации диагностики аксиального поражения с целью своевременного назначения адекватной терапии ГИБП (ингибиторы ФНО - α , ИЛ-17 А) следует рекомендовать ревматологам проведение рентгенографии таза, шейного и поясничного отделов позвоночника — всем больным ПсА, в том числе и пациентам без ВБС; а при ранних формах заболевания использовать также МРТ КЧС.

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 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», утвержденной Ученым Советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Предварительные результаты исследования были опубликованы в виде тезисов Конгресса EULAR 12–15 июня 2019 г., Мадрид.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Baraliakos X, Coates LC, Braun J. The involvement of the spine in psoriatic arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2015;33(Suppl 93):S31-5
- Mease PJ, Palmer JB, Liu M, et al. Influence of Axial Involvement on Clinical Characteristics of Psoriatic Arthritis: Analysis from the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. J Rheumatol. 2018;45(10):1389-1396. doi:10.3899/jrheum.171094
- Aydin SZ, Kucuksahin O, Kilic L, et al. Axial psoriatic arthritis: the impact of underdiagnosed disease on outcomes in real life. Clin Rheumatol. 2018;37(12):3443-3448. doi: 10.1007/s10067-018-4173-4
- Fernandez-Sueiro JL. The Challenge and Need of Defining Axial Psoriatic Arthritis. J Rheumatol. 2009 Dec;36(12):2633-4. doi: 10.3899/jrheum.091023
- Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A, et al. Axial Disease in Psoriatic Arthritis study: defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(4):701-707. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209853
- Губарь ЕЕ, Логинава ЕЮ, Смирнов АВ и др. Клинико-инструментальная характеристика аксиального поражения при раннем периферическом псориатическом артрите. (Данные исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология 2018;56(1):34-40 [Gubar EE, Loginova EYu, Smirnov AV, et al. Clinical and instrumental characteristics of axial lesion in early peripheral psoriatic arthritis (DATA of REMARCA study). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(1):34-40. (In Russ.)]. doi:10.14412/1995-4484-2018-34-40
- Haroon M, Winchester R, Giles JT et al. Clinical and genetic associations of radiographic sacroiliitis and its different patterns in psoriatic arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2017; 35 (2): 270-276
- Van den Bosch F, Coates L. Clinical management of psoriatic arthritis. Lancet. 2018;391(10136):2285-2294. doi:10.1016/S0140-6736(18)30949-8
- Van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):978-991. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum. 2006;54(8):2665-73. doi:10.1002/art.21972
- Healy PJ, Helliwell PS. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. Arthritis Care and Research. 2008;59(5):686-691. doi: 10.1002/art.23568
- Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. Dermatologica. 1978;157(4):238-44
- Амирджанова ВН, Койлубаева ГМ, Горячев ДВ и др. Валидация русско-язычной версии HAQ. Научно-практическая ревматология. 2004;2:59-65. [Amirdzhanova VN, Koilubaeva GM, Gorjachev DV et al. Validation of the Russian language version of HAQ. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2004;2:59-65. (in Russ.)]
- Sze JT, Packham JC, Milica K et al. The prevalence of axial involvement in psoriasis or psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. Rheumatology (Oxford). 2019; 58(3) kez107.068, https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez107.068
- Aydin SZ, Kilic L, Kucuksahin O et al. 2017 Performances of inflammatory back pain criteria in axial psoriatic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2017;56(11):2031-2032. doi: 10.1093/rheumatology/kez307
- Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Inflammatory back pain criteria perform well in subset of patients with active axial psoriatic arthritis but not among patients with established axial disease. Ann Rheum Dis. 2019;78(7):1003-1004. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214583
- Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ, Лиля АМ, Кубанов АА. Можно ли предотвратить развитие псориатического артрита у пациентов с псориазом? Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):250-254 [Nasonov EL, Korotaeva TV, Lila AM, Kubanov A. Can the development of psoriatic arthritis be prevented in patients with psoriasis? Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(3):250-254. (In Russ.)]. Doi:10.14412/1995-4484-2019-250-254
- Feld J, Ye JY, Chandran V, et al. Is axial psoriatic arthritis distinct from ankylosing spondylitis with and without concomitant psoriasis? Rheumatology (Oxford). 2019 doi:10.1093/rheumatology/kez457
- Glintborg B, Sørensen IJ, Østergaard M. Ankylosing Spondylitis versus Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: Comparison of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Effectiveness and Effect of HLA-B27 Status. An Observational Cohort Study from the Nationwide DANBIO Registry. J Rheumatol. 2017;44(1):59-69. doi: 10.3899/jrheum.160958
- Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2019;71(1):2-29. doi: 10.1002/acr.23789

Губарь Е.Е. ORCID-ID: 000-0001-5015-7143

Коротаева Т.В. ORCID-ID: 000-0003-0579-1131

Корсакова Ю.Л. ORCID-ID: 000-0001-5968-2403

Логинава Е.Ю. ORCID-ID: 000-0001-6875-4552

Глухова С.И. ORCID-ID: 000-0002-4285-0869

Насонов Е.Л. ORCID-ID: 000-0002-1598-8360

Седунова М.В. ORCID-ID: 000-0002-3355-2093

Приставский И.Н. ORCID-ID: 000-0002-2189-3085

Бондарева И.Н. ORCID-ID: 000-0003-2405-2342

Умнова И.Ф. ORCID-ID: 000-0002-2168-8954

Оценка взаимосвязи иммуновоспалительного процесса с дислипидемией и морфофункциональными параметрами миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне ревматоидного артрита

Анкудинов А.С., Калягин А.Н.

ФГБОУ ВО «Иркутский
государственный меди-
цинский университет»
Минздрава России,
Иркутск, Россия
664003, Иркутск, ул.
Красного Восстания, 1

Irkutsk State Medical
University, Irkutsk, Russia
Krasnogo Vosstania str.,
Irkutsk 664003

Контакты: Андрей
Сергеевич Анкудинов;
andruhin.box@ya.ru

Contact: Andrey
Ankudinov; andruhin.
box@ya.ru

Поступила 15.01.2020

Цель исследования — оценить взаимосвязь проявлений иммуновоспалительного процесса с дислипидемией и морфофункциональными показателями состояния миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохранной фракцией выброса левого желудочка (ХСН-сФВ) при серопозитивном ревматоидном артрите (РА).

Материал и методы. В исследовании включено 57 женщин с ХСН-сФВ, сформировавшейся в результате ишемической болезни сердца и/или артериальной гипертензии. У всех больных был I и II функциональный класс по NYHA. Все пациенты были разделены на сопоставимые группы: в первую вошел 31 пациент с сочетанием ХСН и серопозитивного РА, во вторую — 26 пациентов без РА. Пациенты с РА имели низкую и умеренную степень активности по DAS28. Диагноз ХСН был верифицирован по критериям ESC, диагноз РА — по критериям EULAR/ACR (2010). У пациентов с РА в качестве базисного противовоспалительного препарата применяли метотрексат в средней дозе ($12,9 \pm 2,5$ мг/нед). В исследуемых группах проведен сравнительный анализ основных лабораторных и инструментальных показателей, используемых при диагностике и мониторинге ХСН, а также взаимосвязь проявлений иммуновоспалительного процесса с дислипидемией и показателями диастолической дисфункции миокарда.

Результаты. Уровень общего холестерина в группе ХСН без РА составил в среднем $4,4 \pm 0,9$ ммоль/л и $5,2 \pm 2,2$ ммоль/л в группе ХСН и РА ($p=0,09$); триглицеридов — $1,9 \pm 0,7$ и $1,5 \pm 0,9$ ммоль/л ($p=0,3$); липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) — $2,6 \pm 0,8$ и $3,1 \pm 1,1$ ммоль/л ($p=0,04$); липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) — $1,3 \pm 0,2$ и $1,3 \pm 0,1$ ммоль/л соответственно ($p=0,7$). В группе ХСН на фоне РА выявлена прямая зависимость между приемом метотрексата (средняя доза составила $12,9 \pm 2,5$ мг/нед) и уровнем ХС-ЛПВП: $R=0,3$; $R^2=0,1$; $F=0,9$; ($p=0,01$). В группе ХСН и РА отмечалась статистически значимая связь соотношения параметров трансмитрального потока с уровнем DAS28 и РФ: $R=0,5$; $R^2=0,3$; $F=2,6$ ($p=0,04$).

Выводы. На фоне иммуновоспалительного процесса, обусловленного РА, выявлено значимое повышение уровня ЛПНП, что может негативно повлиять на течение дислипидемии у больных ХСН-сФВ. Отмечалось увеличение концентрации ЛПВП на фоне лечения метотрексатом в группе ХСН-сФВ и РА. Выявлена прямая корреляция соотношения параметров трансмитрального потока с уровнем РФ и DAS28. Возможно, данная взаимосвязь влияет на прогрессирование диастолической дисфункции миокарда левого желудочка в группе ХСН и РА, однако для уточнения ее роли необходимы проспективные исследования.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; ревматоидный артрит; дислипидемия; диастолическая дисфункция.

Для ссылки: Анкудинов А.С., Калягин А.Н. Оценка взаимосвязи иммуновоспалительного процесса с дислипидемией и морфофункциональными параметрами миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология 2020;58 (4): 407–411.

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP OF IMMUNO-INFLAMMATORY PROCESS WITH DYSLIPIDEMIA AND MYOCARDIAL MORPHOFUNCTIONAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE ON THE BACKGROUND OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Ankudinov A.S., Kalyagin A.N.

Objective. To evaluate the relationship between the manifestations of the immune-inflammatory process with dyslipidemia and morphofunctional parameters of the myocardial state in patients with chronic heart failure (CHF) with a preserved left ventricular ejection fraction (CHF-SFV) against the background of seropositive rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods. The study involved 57 women with CHF-SFV, formed as a result of coronary heart disease and/or hypertension. All patients had functional class I and II according to NYHA. All patients were divided into comparable groups: the first group included 31 patients with a combination of CHF and seropositive RA of radiological stage I-III, the second group included 26 patients without RA. Patients with RA had a low and moderate degree of activity according to DAS28. The Diagnosis of CHF was verified by ESC (European Society of Cardiology) criteria, the diagnosis of RA — by EULAR/ACR criteria (2010). The therapy was in line with current clinical recommendations. Methotrexate was used as a basic anti-inflammatory drug in patients with RA. The average dosage was $12,9 \pm 2,5$ mg/week. In the study groups, a comparative analysis of the main laboratory and instrumental indicators used in the diagnosis and monitoring of CHF, as well as the relationship of manifestations of the immune-inflammatory process with dyslipidemia and indicators of diastolic myocardial dysfunction was performed.

Results. The level of total cholesterol in the CHF group without RA averaged $4,4 \pm 0,9$ mmol/l and $5,2 \pm 2,2$ mmol/l in the CHF and RA group ($p=0,09$); triglycerides – $1,9 \pm 0,7$ and $1,5 \pm 0,9$ mmol/l ($p=0,3$); low-density lipoproteins (LDL – C) – $2,6 \pm 0,8$ and $3,1 \pm 1,1$ mmol/l ($p=0,04$); high-density lipoproteins (HDL – C) – $1,3 \pm 0,2$ and $1,3 \pm 0,1$ mmol/l, respectively ($p=0,7$). In the group of CHF on the background of RA, a direct relationship between the intake of methotrexate (the average dose was $12,9 \pm 2,5$ mg/week) and the level of HDL-C: $R=0,3$; $R^2=0,1$; $F=0,9$; ($p=0,01$). In the group of CHF and RA, there was a statistically significant relationship between the ratio of transmittal flow parameters with the level of DAS28 and RF: $R=0,5$; $R^2=0,3$; $F=2,6$ ($p=0,04$).

Conclusion. Against the background of the immuno-inflammatory process caused by RA, a significant increase in the level of LDL was detected, which can negatively affect the course of dyslipidemia in patients with CHF-SFV. There was an increase in the concentration of HDL on the background of treatment with methotrexate in the group of CHF-SFV and RA. A direct correlation of the ratio of parameters of the transmittal flow with the RF and DAS28 levels was found. This relationship may affect the progression of left ventricular diastolic dysfunction in the group of CHF and RA, but prospective studies are needed to clarify its role.

Key words: chronic heart failure; rheumatoid arthritis; dyslipidemia; diastolic dysfunction.

For reference: Ankudinov A.S., Kalyagin A.N. Evaluation of the relationship of immuno-inflammatory process with dyslipidemia and myocardial morphofunctional parameters in patients with chronic heart failure on the background of rheumatoid arthritis. Nauchno-Practicheskaya Revmatologia=Rheumatology Science and Practice.2020; 58(4): 407–411 (In Russ).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-407-411

Одним из наиболее обсуждаемых и актуальных направлений современной клинической медицины является изучение особенностей течения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на фоне коморбидной патологии [1]. В частности, в настоящее время большое внимание уделяется клинко-патогенетическим взаимосвязям с системными воспалительными заболеваниями, которые относятся к числу наиболее тяжелых хронических патологических состояний, имеющих серьезные последствия для пациента [2 – 4].

Особое значение может иметь повышение уровня провоспалительных факторов, таких как интерлейкины (ИЛ)1, ИЛ6, фактор некроза опухоли (ФНО)- α , С-реактивный белок (СРБ) при ревматоидном артрите (РА). У пациентов с РА отмечается высокий риск преждевременной смертности в результате развития различных осложнений, в том числе и сердечно-сосудистых [5, 6]. Одной из наиболее актуальных коморбидных ассоциаций при РА является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), являющаяся исходом многих ССЗ [7, 8].

Установлена связь хронического неинфекционного воспалительного процесса с морфофункциональными параметрами миокарда, эндотелиальной дисфункцией и дислипидемии, состоянием коронарного русла и прогнозом [9, 10], обсуждается влияние противовоспалительной терапии на течение как ССЗ в целом, так и ХСН в частности [4].

Цель исследования – оценить связь проявлений иммуновоспалительного процесса с дислипидемией и морфофункциональными параметрами миокарда у пациентов с ХСН с сохранной фракцией выброса (ХСН-сФВ) на фоне серопозитивного РА.

Материал и методы

Проведено когортное сравнительное одномоментное исследование с участием 57 женщин, страдающих ХСН-сФВ, сформировавшейся в результате ишемической

болезни сердца (ИБС) и/или эссенциальной артериальной гипертензии (АГ). Диагноз ХСН выставлен на основании современных критериев ESC и Общества специалистов по сердечно-сосудистой недостаточности (2018), все пациенты имели функциональный класс NYHA I–II [11]. Оценка морфофункциональных параметров проводилась с помощью трансторакальной эхокардиографии, с определением фракции выброса левого желудочка по Симпсону. Диагноз РА ставился в соответствии с критериями EULAR/ACR (2010) [12] и отечественными клиническими рекомендациями [13]. Пациенты с РА имели низкую и умеренную активность по DAS28, рентгенологическую стадию РА I–III по классификации Штейнброекера [14]. Для лечения ХСН использовались β -адреноблокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Все пациенты с РА получали метотрексат (МТ) в средней дозе $12,9 \pm 2,5$ мг/нед. Для симптоматического лечения РА использовались нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Пациенты разделены на две сопоставимые группы: в первую группу включен 31 пациент, имеющий ХСН на фоне РА, во вторую – 26 пациентов без РА. Общая характеристика представлена в таблице 1. Из нее видно, что группы пациентов значимо не различались по исходным параметрам – полу, возрасту, продолжительности ХСН, а также спектру причин, приводящих к ХСН.

Выполнялся общий анализ крови с определением скорости оседания эритроцитов (СОЭ); липидограмма первого уровня: общий холестерин (ОХ), липопротеины низкой плотности (ХС–ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ХС–ЛПВП), триглицериды (ТГ); определялась скорость клубочковой фильтрации (СКФ), уровень ревматоидного фактора (РФ), С-реактивного белка (СРБ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).

Статистический анализ представленных данных проводился с помощью программы STATISTICA 10.0. Все исходные данные, использованные в работе, имели распределение Гаусса. Характер распределения оценен с помощью критерия Шапиро–Уилка. Результаты сравнительного анализа представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, а SD – стандартное отклонение. Данные, отклоняющиеся от Гауссова распределения, представлены в виде Me (min; max), где Me – медиана, min и max – минимальное и максимальное значения показателя соответственно. Анализ взаимосвязи производился методом логистической регрессии. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$ [14].

Представленная работа была выполнена в соответствии со стандартом Good Clinical Practice и принципами

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметры	Группы больных	
	Первая группа (ХСН)	Вторая группа (ХСН и РА)
Возраст (лет), $M \pm SE$	$60,6 \pm 4,7$	$58,5 \pm 5,6$
Длительность ХСН (лет), M	7,1	6,9
ИБС (%)	15	11
АГ (%)	63	61
ИБС и АГ (%)	22	28

Хельсинской декларации. Протокол исследования был одобрен локальными этическими комитетами Иркутской городской клинической больницы № 1 и Иркутского государственного медицинского университета. Перед исследованием пациенты были ознакомлены с соответствующей информацией. Письменное добровольное информированное согласие получено.

Результаты

На предварительном этапе проведен сравнительный анализ базовых клинико-лабораторных параметров пациентов, включенных в исследование. Результаты представлены в таблице 2.

При сочетании ХСН и РА отмечался более высокий уровень СРБ, СОЭ и ХС–ЛПНП, но меньшее содержание гемоглобина и более выраженное нарушение СКФ, чем при ХСН без РА. Медиана уровня АЦЦП у больных РА составила 172 [0; 100] МЕ/мл, боли – 53 [30; 60] мм, РФ – 31,1 [0; 192] МЕ/мл. При логистическом регрессионном анализе была обнаружена значимая связь между лечением МТ и уровнем ХС–ЛПВП (табл. 3).

На следующем этапе исследования проведен сравнительный анализ морфофункциональных параметров миокарда в исследуемых группах (табл. 4).

На заключительном этапе исследования проведен анализ параметров, отражающих характеристики РА и их возможную связь с одним из показателей диастолической дисфункции – соотношение параметров трансмитрального потока (Е/А) левого желудочка (табл. 5). Была обнаружена значимая связь Е/А с уровнем РФ и DAS28.

Обсуждение

Роль воспаления при ХСН широко обсуждается в литературе. Наиболее значимой коморбидной патологией при РА являются ССЗ, наличие которых повышает риск развития сосудистых катастроф [9]. В основном данные ассоциации представлены АГ, атеросклерозом, ИБС и ХСН. Отдельный интерес представляет влияние МИ на исходы ХСН на фоне РА [15]. РА при ХСН считается фактором, дестабилизирующим ее течение. Анализ полученных данных выявил различия по СОЭ, уровню СРБ и гемоглобина, что может быть связано с влиянием хронического системного воспалительного процесса, фармакологическим эффектом МТ, нарушением функции почек, в свою очередь вызванным как регулярным приемом НПВП, так и влиянием хронического воспаления. Эти результаты согласуются с данными других авторов [6].

Феномен дестабилизации течения ХСН подтверждается данными о высокой смертности в этой категории больных. По данным проспективного исследования у пациентов с РА, поступивших в отделение интенсивной терапии, смертность составила 34,9% в течение 30 дней от момента дестабилизации ХСН [16].

В настоящем исследовании обнаружено статистически значимое повышение концентрации ЛПВП у пациентов с ХСН и РА на фоне приема МТ. Данный феномен соответствует современным представлениям о положительном влиянии базисных противовоспалительных препаратов на параметры липидограммы. Некоторые авторы считают целесообразным увеличивать дозировку статинов в данной группе пациентов и более часто контролировать показатели липидограммы [17, 18]. Эффективное подавление

Таблица 2. Сравнительный анализ клинико-лабораторных параметров, М±SD

Параметры	Группы больных		p
	Первая группа (ХСН)	Вторая группа (ХСН и РА)	
ИМТ (кг/м ²)	28,6±4,3	25,3±3,4	0,4
Hb (г/л)	130±17,9	116,3±17,6	0,03
Эритроциты (×10 ¹² /л)	5,4±1,7	4,5±0,5	0,09
Тромбоциты (×10 ⁹ /л)	284±93,03	293,55±94,3	0,7
СОЭ (мм/ч)	7,9±4,3	37,3±14,5	0,001
Глюкоза (ммоль/л)	6±1,2	5,1±0,7	0,3
Общий белок (г/л)	68,6±5,6	69,1±4,6	0,06
ОХ (ммоль/л)	4,4±0,9	5,2±2,2	0,09
ТГ (ммоль/л)	1,9±1,7	1,5±0,9	0,3
ХС–ЛПНП (ммоль/л)	2,6±0,8	3,1±1,1	0,04
ХС–ЛПВП (ммоль/л)	1,3±0,2	1,3±0,1	0,7
Креатинин (мкмоль/л)	81,6±18,5	74,8±21,1	0,2
СКФ (мл/мин)	88,5±14,5	63,8±14,2	0,001
СРБ (мг/л), [min; max]	2 [0; 5]	28,6 [0,01; 87]	0,001

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, Hb – гемоглобин, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ОХ – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС–ЛПНП – холестерин – липопротеиды низкой плотности, ХС–ЛПВП – холестерин – липопротеиды высокой плотности, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 3. Регрессионная модель взаимосвязи приема метотрексата и параметров липидограммы в группе ХСН и РА

Параметры липидограммы	Параметры регрессии		
ОХ	t=–0,9	b= –0,1	p= 0,3
ХС–ТГ	t= 0,1	b= 0,05	p= 0,8
ХС–ЛПНП	t= 0,9	b= 0,2	p= 0,3
ХС–ЛПВП	t= 1,5	b= 0,3	p= 0,01

Общие параметры модели: R=0,3; R²(множественное)=0,1; R²(скорректированное)=0,001; F=0,9; p=0,01.

Таблица 4. Сравнительный анализ морфофункциональных параметров, М±SD

Параметры	Группы больных		p
	Первая группа (ХСН)	Вторая группа (ХСН и РА)	
КДР, мм	4,9±0,4	4,8±0,4	0,4
КСР, мм	3,5±0,5	3,3±0,6	0,2
ЗСЛЖ, мм	1,1±0,5	1,1±0,09	0,7
МЖП, мм	1,1±0,1	1,6±0,08	0,4
ИММЛЖ, г	149±16,6	149,5±21,5	0,9
Е/А	0,8±0,1	0,9±0,1	0,7
ФВЛЖ, %	51,6±6,4	51,06±5,6	0,7

Примечание: КСР – конечный систолический размер, КДР – конечный диастолический размер, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, Е/А – соотношение параметров трансмитрального потока, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Полученные результаты указывают на отсутствие статистически значимых различий между показателями в исследуемых группах.

Таблица 5. Регрессионная модель взаимосвязи характеристик РА с показателем диастолической дисфункции Е/А левого желудочка в группе ХСН и РА

Характеристика РА	Параметры регрессии		
СРБ	t=6,08	b=-0,05	p=0,7
РФ	t=-2,4	b=-0,4	p=0,02
АЦЦП	t=1,6	b=0,2	p=0,1
DAS28	t=2,5	b=0,5	p=0,01
Боль	t=-0,6	b=-0,1	p=0,5

Общие параметры модели: R=0,5; R²(множественное)=0,3; R²(скорректированное)=0,2; F=2,6; p=0,04.

иммуновоспалительного процесса, по-видимому, может снижать вероятность возникновения острых сердечно-сосудистых осложнений [19]. Для улучшения прогноза при ХСН также может быть использована дополнительная терапия. В одном из экспериментальных исследований показано статистически значимое положительное влияние гидроксихлорохина (ГХ) на сывороточную концентрацию ХС-ЛПНП, триглицеридов и общего холестерина [20]. Таким образом, полученные нами результаты дополняют имеющиеся данные. Стоит также обратить внимание на статистически значимые взаимосвязи уровня РФ и DAS28 с Е/А миокарда левого желудочка. Эту взаимосвязь, возможно, стоит рассматривать как один из факторов стабилизации или фактор риска ухудшения течения ХСН на фоне РА. Ранее в исследовании В. Logstrup и соавт. [21] у больных РА с ХСН наблюдалось улучшение показателей фракции выброса левого желудочка, уменьшение конечного систолического и диастолического объемов левого желудочка на фоне приема МТ в комбинации с ГХ. В Targońska-Stepniak и соавт. [22] установили, что параметры диастолической дисфункции в группах с РА и без РА статистически значимо не различаются, что согласуется с данными нашего исследования. Однако проявления дисфункции (Е/А), несмотря на низкую

активность РА, усугубляются по мере нарастания костно-суставной деструкции. Анализируя имеющиеся литературные данные и сопоставляя их с результатами собственных исследований, можно сделать предварительный вывод о том, что оценка морфофункциональных параметров миокарда у пациентов с ХСН на фоне РА может представлять интерес как для прогноза ХСН, так и для выбора адекватной терапии, однако для подтверждения данного предположения необходимы проспективные исследования.

Результаты настоящего исследования и литературные данные указывают на необходимость продолжения исследований, касающихся коррекции ХСН у больных на фоне РА [23, 24].

Заключение

На фоне иммуновоспалительного процесса, обусловленного РА, выявлено значимое повышение уровня ЛПНП, что может негативно повлиять на течение дислипидемии у больных ХСН-сФВ. Отмечено существенное увеличение концентрации ХС-ЛПВП на фоне лечения метотрексатом в группе ХСН-сФВ и РА. Возможно, данная взаимосвязь влияет на прогрессирование диастолической дисфункции миокарда левого желудочка в группе ХСН и РА, однако для уточнения ее значения необходимы проспективные исследования.

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

- Оганов РГ, Денисов ИН, Симаненков ВИ и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16(6): 5-56. [Oganov RG, Denisov IN, Simanenkova VI, et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention Journal. 2017; 16(6): 5-56. (In Russ).] doi: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56
- Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune disease: a comprehensive update. *J Intern Med.* 2015;278:369-395. doi:10.1111/joim.12395
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Сатыбалдыев АМ. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение 1). Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):472-484 [Nasonov EL, Karateev DE, Satybaldyev AM. Rheumatoid arthritis in the Russian Federation according to the Russian Register of Arthritis Patients (message 1). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(5):472-484. (In Russ).] doi: 10.14412/1995-4484-2015-472-484
- Bandyopadhyay D, Banerjee U, Hajra A, et al. Trends of Cardiac Complications in Patients With Rheumatoid Arthritis: Analysis of the United States National Inpatient Sample; 2005-2014. *Curr Probl Cardiol.* 2019; 23:100455. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2019.100455
- Crowson CS, Liao KP, Davis JM, et al. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Crowson CS, Liao KP, Davis JM 3rd, et al. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. Am Heart J.* 2013;166(4):622-628.e1. doi:10.1016/j.ahj.2013.07.010
- Nurmohamed MT, Heslinga M, Kitzas GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic disease. *Nurmohamed MT, Heslinga M, Kitzas GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(12):693-704. doi:10.1038/nrrheum.2015.112
- Dickson VV, Buck H, Riegel B. A qualitative meta-analysis of heart failure self-care practices among individuals with multiple comorbid conditions. *J Cardiac Fail.* 2011;17 (5): 413-9. doi: 10.1016/j.cardfail.2010.11.011
- Никитина НМ, Афанасьев ИА, Ребров АП. Коморбидность у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2015; 53 (2): 149-154. [Nikitina NM, Afanasjev IA, Rebrov AP. Comorbidity in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015; 53 (2): 149-154. (In Russ).] doi:10.14412/1995-4484-2015-149-154]
- Prasad M, Hermann J, Gabriel SE, et al. Cardiorheumatology: cardiac involvement in systemic rheumatic diseases. *Prasad M, Hermann J, Gabriel SE, et al. Cardiorheumatology: cardiac involvement in systemic rheumatic disease. Nat Rev Cardiol.* 2015;12(3):168-176. doi:10.1038/nrcardio.2014.206

10. Glezeva N, Baugh JA. Role of inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction and its potential as a therapeutic target. *Heart Failure Reviews*. 2014; 19 (5): 681–694. doi:10.1007/s10741-013-9405-8
11. Мареев ВЮ, Фомин ИВ, Агеев ФТ и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая и острая декомпенсированная. Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018; 58 (6s): 8–158. [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Clinical recommendations OSSH – RKO – RNMOT. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologija= Cardiology*. 2018; 58 (6s): 8–158. (In Russ.)] doi: 10.18087/cardio.2475]
12. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative [published correction appears in *Ann Rheum Dis*. 2010 Oct;69(10):1892]. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1580–1588. doi:10.1136/ard.2010.138461
13. Насонов ЕЛ. Ревматология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. Р. 464с. [Nasonov EL. Rheumatology. Clinical recommendations. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. P. 464 (In Russ.)] ISBN 978-5-9704-4261-6
14. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002 р. 312. [Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application package. M.: MediaSfera, 2002. P.312. (In Russ.)] ISBN 5-89084-013-4
15. Kruger K, Nublein H. Cardiovascular comorbidities in rheumatoid arthritis *Z Rheumatol*. 2019; 78 (3): 221–227. doi: 10.1007/s00393-018-0584-5
16. Haviv-Yadid Y, Yulia Segal Y, Dagan A, et al. Mortality of patients with rheumatoid arthritis requiring intensive care: a single-center retrospective study. *Clin Rheumatol*. 2019; 38 (11): 3015–3023. doi: 10.1007/s10067-019-04651-w
17. Soulaïdopoulos S, Nikiphorou E, Dimitroulas T, Kitas D. The role of statins in disease modification and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Front med (Lausanne)*. 2018; 5: 24. doi: 10.3389/fmed.2018.00024
18. Hollan I, Ronda N, Dessein P, et al. Lipid management in rheumatoid arthritis: a position paper of the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020;6(2):104–114. doi:10.1093/ehjcvp/pvz033
19. Popkova TV, Novikova DS, Gasparyan AY, Nasonov EL. Cardiovascular effects of methotrexate in rheumatoid arthritis revisited. *Curr Med Chem*. 2015;22(16):1903–1910. doi:10.2174/0929867322666150415122039
20. Shi N, Zhang S, Gregg Silverman G, et al. Protective effect of hydroxychloroquine on rheumatoid arthritis-associated atherosclerosis. *Animal Model Exp Med*. 2019; 2 (2): 98–106. doi: 10.1002/ame2.12065
21. Logstrup BB, Masic D, Laurbjerg TB, et al. Left ventricular function at two-year follow-up in treatment-naïve rheumatoid arthritis patients is associated with anti-cyclic citrullinated peptide antibody status: a cohort study. *Scand J Rheumatol*. 2017; 46 (6):432–40. doi:10.1080/03009742.2016.1249941
22. Targońska-Stepniak B, Biskup M, Biskup W, Majdan M. Diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis patients with low disease activity. *Clin Rheumatol*. 2019;38(4):1131–1137. doi: 10.1007/s10067-018-4369-7.
23. Drakopoulou M, Soulaïdopoulos S, Oikonomou G, Toutouzas K, Tousoulis D. Cardiovascular effects of biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs) [published online ahead of print, 2020 Feb 13]. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;10.2174/1570161118666200214115532. doi:10.2174/1570161118666200214115532
24. Halacoglu J, Shea LA. Cardiovascular Risk Assessment and Therapeutic Implications in Rheumatoid Arthritis [published online ahead of print, 2020 Feb 20]. *J Cardiovasc Transl Res*. 2020;10.1007/s12265-020-09964-9. doi:10.1007/s12265-020-09964-9

Анкудинов А.С. <https://orcid.org/0000-0002-5188-7997>

Калягин А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2708-3972>

Материнские и неонатальные исходы беременности при анкилозирующем спондилите

Кричевская О.А.¹, Гандалоева З.М.¹, Клименченко Н.И.², Демина А.Б.¹, Дубинина Т.В.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А,
²117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4

¹VA Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia.

²National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Named after Academician V.I. Kulakov, MoH, Moscow, Russia.

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522.

²4, Akademika Oparina str., Moscow 117997.

Контакты: Ольга Аркадьевна Кричевская
 o.krichevskaya@mail.ru

Contact: Olga Arkadyevna Krichevskaya
 o.krichevskaya@mail.ru

Поступила: 21.02.2020

Цель исследования — оценить материнские и неонатальные исходы беременности у пациенток с анкилозирующим спондилитом (АС).

Материал и методы. Для проспективного наблюдения включено 36 беременных, соответствующих модифицированным Нью-Йоркским критериям АС (1984). Прослежено 36 беременностей. Средний возраст пациенток — $31,6 \pm 4,8$ лет, возраст на момент начала заболевания — $21,8 \pm 10,9$ лет, продолжительность болезни — $134,9 \pm 89,3$ мес. Сакроилеит II—III ст. определялся у 88,9% женщин, IV ст. — у 11,1%. Индекс BASDAI в I, II и III триместрах составлял в среднем $2,8 \pm 1,7$; $3,2 \pm 1,9$; $3,3 \pm 2,1$ соответственно.

Результаты. Закончились рождением живых детей 34 беременности, медиана срока родоразрешения составила 39 [38; 40] нед. В 2 случаях (5,6%) имели место неблагоприятные исходы беременности: на сроке 18 нед неразвивающаяся беременность у женщины с отягощенным акушерским анамнезом на фоне умеренной активности АС и на сроке 23 нед оперативное родоразрешение в связи с критическим состоянием плода при персистировании высокой активности АС за счет выраженности аксиальных, внеаксиальных и внескелетных проявлений. Наиболее частыми осложнениями беременности были угрожающий ранний выкидыш (11,1%), угрожающие преждевременные роды (11,8%), инфекционно-воспалительные осложнения (пиелонефрит беременных, острые респираторные вирусные инфекции — 36,1%), железодефицитная анемия (19,4%), гестационный гипотиреоз (11,1%). Преждевременные роды имели место у 5,9% пациенток. Связь между активностью, терапией и преждевременными родами не выявлена. Случаев преэклампсии не было. У 52,9% больных были вагинальные роды, у 47,1% — выполнено кесарево сечение (КС). В 87,5% КС было плановым. Показаниями к плановому КС были поражение тазобедренных суставов с нарушением их функции, наличие рубца на матке. Причинами экстренного КС были слабость родовой деятельности, несвоевременное излитие околоплодных вод. Вес новорожденных составлял в среднем $3384,4 \pm 382,0$ г, рост — $51,5 \pm 2,0$ см, оценка по шкале Апгар $8,0 \pm 0,4$; $8,9 \pm 0,4$. Осложнения раннего неонатального периода имели место у 14,3% детей. У 3 (8,6%) новорожденных имелись врожденные аномалии: щелевидный дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, односторонний гидронефроз.

Заключение. Исходы беременности и родов у женщин с АС, за исключением повышенной частоты планового КС, в целом благоприятные при условии контроля активности и тщательном мониторинге течения гестации и родов. АС не увеличивает частоту наиболее тяжелых осложнений беременности, преждевременных родов. Массо-ростовые показатели и состояние ребенка при рождении не отличаются от общепопуляционных. Не отмечено тяжелых неонатальных осложнений. Учитывая малочисленность группы, сделать вывод о встречаемости различных пороков развития у новорожденных матерей с АС на данном этапе работы невозможно. Необходима выработка междисциплинарного консенсуса с целью оптимизации ведения беременности и родов у женщин с АС.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, беременность, материнские исходы, неонатальные исходы.

Для ссылки: Кричевская О.А., Гандалоева З.М., Клименченко Н.И., Демина А.Б., Дубинина Т.В. Материнские и неонатальные исходы беременности при анкилозирующем спондилите. Научно-практическая ревматология 2020;58 (4): 412–419.

MATERNAL AND NEONATAL PREGNANCY OUTCOMES IN ANKYLOSING SPONDYLITIS

Krichevskaya O.A.¹, Gandaloeva Z.M.¹, Klimchenko N.I.², Dyomina A.B.¹, Dubinina T.V.¹

Objective: To evaluate maternal and neonatal pregnancy outcomes in ankylosing spondylitis (AS) patients.

Subjects and methods. The prospective study included 36 pregnant women with AS (modified New York AS criteria, 1984), all participants were followed. Mean patients' age was 31.6 ± 4.8 years, age at disease onset — 21.8 ± 10.9 years, duration of the disease — 134.9 ± 89.3 months. Stage II–III sacroiliitis was diagnosed in 88.9% of women, stage IV — in 11.1%. AS activity levels measured by mean BASDAI score in I, II and III trimesters were 2.8 ± 1.7 — 3.2 ± 1.9 — 3.3 ± 2.1 , respectively.

Results. 34 pregnancies resulted in live births at median 39 [38; 40] weeks of gestation. Adverse pregnancy outcomes were documented in 2 cases (5.6%): a missed miscarriage at 18 weeks of gestation in a woman with burdened maternal obstetric history and moderate AS activity; and medical abortion at 23d week of gestation because of fetal critical condition owing to persistent high AS activity with severe axial and extra-articular manifestations of the disease. Most common pregnancy complications included threatened early miscarriage (11.1%), threatened premature labor (11.8%), infectious and inflammatory conditions (pyelonephritis in pregnancy, acute respiratory viral infections — 36.1%), iron-deficiency anemia (19.4%), gestational hypothyroidism (11.1%). Preterm birth was documented in 5.9% patients. No association was found between disease activity, therapy, and preterm birth. There were no cases of preeclampsia. 52.9% of the patients had vaginal delivery, and 47.1% had a caesarean section (CS), which was elective in 87.5% of all CS cases. Indications for elective CS included severe hip joints involvement with altered function, and scar on the uterus. Emergency C-section was performed in cases of uterine inertia and preterm discharge of amniotic fluid. Average birthweight of newborns was 3384.4 ± 382.0 g, and length — 51.5 ± 2.0 cm, Apgar score was 8.0 ± 0.4 ; 8.9 ± 0.4 . Early neonatal complications were documented in 14.3% newborns, Congenital abnormalities were

registered in 3 (8.6%) newborns: a slit-like defect of the atrial septum, a defect of the interventricular septum, and unilateral hydronephrosis.

Conclusion. Pregnancy outcomes in AS patients practically do not differ from those in general population, except for higher rates of elective C-sections, being generally favorable given AS activity is adequately controlled and gestation & delivery are thoroughly monitored. AS is not associated with higher rates of severe pregnancy complications and preterm birth. AS seemed to have no negative impact on newborn anthropometric data and health condition in general. No severe neonatal complications occurred. Considering the small sample size, it is impossible to draw definite conclusions about occurrence of various malformations in newborn to mothers with AS at this particular stage of the research. Interdisciplinary consensus is necessary in place to optimize pregnancy and birth management in AS patients

Key words: ankylosing spondylitis, pregnancy, maternal outcomes, neonatal outcomes.

For reference: Krichevskaya O.A., Gandaloeva Z.M., Klimchenko N.I., Dyomina A.B., Dubinina T.V. Maternal and neonatal pregnancy outcomes in ankylosing spondylitis. Nauchno-Practicheskaya Revmatologia=Rheumatology Science and Practice.2020; 58(4): 412–419 (In Russ).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-412-419

В настоящее время, несмотря на недостаток исследований по изучению фертильности при анкилозирующем спондилите (АС), большинство авторов считают, что способность производить жизнеспособное потомство у больных АС сходна с таковой в общей популяции [1]. Тем не менее число беременностей у женщин после дебюта АС становится значительно меньше, чем в здоровый период жизни и в общей популяции. По данным собственного ретроспективного исследования, у женщин с АС, имевших беременность ($n = 214$), среднее число гестаций составляет 2,1, при этом после появления симптомов заболевания оно сокращается до 1,5 [2]. При пересчете на общее количество респонденток в исследуемой нами группе ($n=326$) среднее число беременностей у одной женщины составляет 1,6, а после дебюта АС – 0,7, что значительно меньше, чем в общей популяции – 2,6. Несмотря на то что за последние десятилетия отношение к беременности при ревматических заболеваниях (РЗ) изменилось в позитивную сторону со стороны как врачей, так и пациентов, данные нашей работы соответствуют результатам исследования, опубликованного еще в 1998 г. и основанного на изучении 939 анкет пациенток с АС из США, Канады и ряда европейских стран [3].

С чем же связано уменьшение числа беременностей у женщин с АС? По данным предыдущих собственных и зарубежных исследований, оказалось, что до 47% случаев отсутствия детей у больных АС обусловлено субъективной боязнью женщин беременности на фоне основного заболевания, в том числе из-за опасения неблагоприятных исходов гестации [2, 4]. Литературные сведения о влиянии АС на течение беременности, материнские и неонатальные исходы малочисленны, неоднородны и в ряде случаев недостаточно убедительны [1]. Исследования чаще являются ретроспективными, выборки пациенток гетерогенны по нозологиям, больные с АС составляют небольшую долю включенных в анализ, при этом результаты обобщаются. Незаслуженно низкий интерес к проблеме взаимовлияния АС и беременности наиболее вероятно объясняется тем, что долгое время АС считался «мужской» болезнью. Однако необходимо отметить, что в последние годы с пересмотром концепции спондилоартритов (СпА) и получением данных о практически равной встречаемости заболевания у лиц обоего пола [5] внимание исследователей к вопросу исходов беременности при АС увеличивается, и в 2019 г. было опубликовано несколько работ зарубежных авторов, основанных на данных больших когорт больных [6, 7]. Тем не менее информация о влиянии АС на течение и исходы беременности продолжает оставаться противоречивой. Хотя большинство авторов считает, что АС не оказывает отрицательного влияния на исходы беременности (за исключением повышения частоты кесарева сечения, КС) [3, 6, 8–11], в ряде работ показано

увеличение встречаемости преждевременных родов, преэклампсии, задержки развития плода, низкой массы тела новорожденных у женщин с АС по сравнению с популяционным контролем [7, 12, 13].

Цель исследования: оценить материнские и неонатальные исходы беременности у пациенток с АС.

Материал и методы

Для проспективного наблюдения в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР) в период с 2016 по 2019 г. было включено 36 беременных, соответствующих модифицированным Нью-Йоркским критериям АС (1984). Наблюдение за пациентками осуществлялось совместно с ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени акад. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Средний возраст пациенток составил $31,6 \pm 4,8$ лет, возраст на момент начала заболевания – $21,8 \pm 10,9$ лет, продолжительность болезни – $134,9 \pm 89,3$ мес. Преобладали HLAB27-позитивные пациентки ($n=28$; 77,8%). Клиническая стадия АС определялась по последним выполненным перед беременностью рентгенограммам: развернутая стадия имела место у 34 (94,5%) пациенток, поздняя – лишь у 2 (5,5%). Сакроилеит II–III ст. определялся у 32 (88,9%) женщин, IV ст. – у 4 (11,1%). Среднее значение BASDAI на момент зачатия составляло $2,3 \pm 1,9$, к концу I триместра – $2,8 \pm 1,7$, во II триместре – $3,2 \pm 1,9$, в III триместре – $3,3 \pm 2,1$. Среднее значение ASDAS-CPB в I, II и III триместрах беременности составляло $1,9 \pm 0,7$; $2,3 \pm 0,9$ и $2,3 \pm 0,8$ соответственно. Коксит имел место у 7 (20,6%) женщин. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в I триместре принимали 11 пациенток (30,6%), одна из них – нимесулид в суточной дозе 100 мг, две – эторикоксиб по 60 и 90 мг в сутки и девять – ибупрофен (в средней дозе $725,0 \pm 301,2$ мг/сут). После включения в исследование препаратом выбора был ибупрофен. Во II триместре ибупрофен принимали 23 (63,9%), в III триместре – 16 (44,4%) пациенток. Всем беременным этот препарат был отменен не позднее 32 нед гестации. Суточная доза ибупрофена и индекс приема НПВП в течение гестации представлены в табл. 1.

В связи с высокой активностью АС, не контролируемой приемом НПВП, ко II триместру 16 (17,1%) беременным (в том числе одной пациентке с обострением увеита) потребовалось пероральное назначение глюкокортикоидов (ГК) в низких дозах (в среднем $6,3 \pm 2,6$ мг в сутки в пересчете на преднизолон). В III триместре в связи с сохраняющейся активностью заболевания и отменой НПВП ГК принимали 8 (23,5%) пациенток ($7,5 \pm 2,3$ мг/сут). Сульфасалазин на протяжении всей гестации получали 3 (8,5%) пациентки (суточная доза 1,5 г). Во время беременности 2 женщины

Таблица 1. Терапия НПВП в течение беременности

	Триместр		
	I	II	III (до 32 нед)
Индекс приема НПВП, М±σ	12,7±4,9	22,5±12,6	8,5±7,1
Доза ибупрофена, мг/сут	800	800 [400;	1200 [800;
Ме [25; 75 перцентили]	[600;	1200]	1200]
	800]		

продолжили терапию адалимумабом (последнее введение препарата было проведено на 15 и 27 нед гестации); одна — голимумабом (с последним введением препарата на 5 нед гестации); одна — этанерцептом (последнее введение препарата было проведено на 16 нед гестации). Во II триместре беременности в одном случае инициирована терапия цертолизумабом пэголом, который пациентка получала до конца гестации. Не получали терапию по поводу АС на момент зачатия 15 (41,7%) больных, в течение гестации — 8 (22,2%), у 5 из них имелась потребность в приеме НПВП.

Первая беременность была 15 (41,7%) женщин, повторная беременность — у 21 (58,3%), у 9 из них беременности были как до дебюта АС, так и на фоне болезни, у 12 женщин все предыдущие беременности были после появления симптомов АС. Исходы предыдущих беременностей представлены в табл. 2. Первые роды ожидалась у 20 (55,5%) включенных в исследование.

У 1 пациентки на фоне низкой активности АС (длительность болезни 4 года) имела место антенатальная гибель плода на сроке 37 нед беременности (антенатальная асфиксия вследствие тромбоза сосудов пуповины; при гистологическом исследовании — тромбоз вены пуповины, врожденных пороков развития и признаков инфекции не выявлено, плацента зрелая; причиной изменений в пуповине, по-видимому, стало повышение давления в вене пуповины с нарушением целостности ее стенки в условиях тугого обвития пуповины вокруг шеи плода). Другие неблагоприятные исходы беременности после дебюта АС были связаны с внематочной беременностью в двух случаях и неразвивающейся беременностью на сроке 4 нед на фоне терапии метотрексатом у одной больной.

Планировали наблюдаемую беременность 25 (69,4%) женщин, из них только две консультировались с ревматологом по вопросам предстоящей беременности. Три беременности (8,3%) наступили в результате процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Визиты к ревматологу проводились на 10–11, 20–21 и 31–32 нед беременности, при необходимости чаще. Всем пациенткам выполнялось комплексное клинико-лабораторное обследование.

При оценке исходов беременности преждевременными родами считались роды, наступившие на сроке

от 22 до 37 нед (259 дней), начиная с первого дня последней менструации при нормальном цикле с массой тела плода от 500 до 2500 г. Преждевременные роды на сроке гестации 34–36 нед 6 дней рассматривались как поздние преждевременные роды. Самопроизвольное прерывание беременности на сроке до 22 нед и массе плода менее 500 г считалось самопроизвольным аборт (выкидышем), ранним — до 12 нед, поздним — от 13 до 22 нед гестации. Потерями беременности считались все случаи, не завершившиеся родами живым младенцем. Состояние новорожденного оценивалось по данным предоставленной медицинской документации. Учитывались вес и рост при рождении, а также состояние новорожденного по 10-балльной шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни. Новорожденные, родившиеся с массой тела ниже 2500 г, считались родившимися с низким весом.

Статистическая обработка данных была проведена с помощью программ STATISTICA 10 (Data analysis software system, StatSoft, Inc.) в среде WINDOWS с использованием общепринятых методов параметрического и непараметрического анализа. Сравнение двух независимых групп по количественным признакам проводилось с помощью t-критерия Стьюдента либо U-теста Манна–Уитни.

Результаты

Среди 36 наблюдаемых беременностей одна была двуплодной, 35 — одноплодными. Закончились родами 34 беременности, медиана срока родоразрешения составила 39 [38; 40] нед. В двух случаях (5,6%) имели место неблагоприятные исходы беременности. У пациентки О., 36 лет, на 18 нед гестации была зарегистрирована неразвивающаяся беременность. На момент зачатия женщина страдала АС в течение 15 лет. У больной имели место бесплодие I степени, снижение овариального резерва, гипергомоцистеинемия. Данная беременность наступила путем ЭКО (6-я попытка). Пациентка наблюдалась в НИИР с I триместра беременности, активность заболевания была умеренной (BASDAI 3,8–3,6). В месяц зачатия получала адалимумаб по 40 мг подкожно 1 раз в 2 нед. В течение гестации лечение адалимумабом было продолжено с введением последней дозы на 15 нед беременности, также пациентка принимала ибупрофен по 800 мг в сутки по требованию. На сроке 14 и 16 нед гестации она совершила два длительных авиаперелета. На 18 нед беременности при выполнении планового ультразвукового исследования (УЗИ) выявлена неразвивающаяся маточная беременность. По данным патогистологического исследования материала, полученного при выскабливании полости матки, обнаружены фрагменты плацентарной ткани, строение которой соответствовало II триместру

Таблица 2. Исходы предыдущих беременностей у 21 больной АС

Исходы беременностей	До дебюта АС (14 беременностей)		На фоне АС (26 беременностей)		p
	Количество	%	Количество	%	
Роды:	8	57,2	15	57,7	>0,05
– естественные	8	100	11	73,3	<0,05
– кесарево сечение	0	0	4	26,7	
Аборты по желанию женщины	4	28,6	6	23,1	>0,05
Неблагоприятные исходы беременности	2	14,3	4	15,4	>0,05

беременности, с признаками неразвивающейся беременности: дистрофия ворсин хориона, некроз эндотелия сосудов пуповины и некробиоз мышечных стенок. Во втором случае — на 23 нед гестации у пациентки Б., 32 лет, проведено оперативное родоразрешение в связи с критическим состоянием плода. Пациентка была включена в исследование на 14 нед первой, не планируемой совместно с ревматологом беременности. Длительность АС на момент зачатия 28 мес. На всем протяжении гестации заболевание протекало с высокой активностью (BASDAI — 6,1–4,2) как за счет аксиальных и внеаксиальных проявлений, так и за счет активности внескелетного проявления АС — язвенного колита. В месяц зачатия принимала метипред в суточной дозе 4 мг, во время гестации суточная доза была увеличена до 6 мг. Пациентка отказывалась от терапии другими препаратами, а также консультации гастроэнтеролога, имеющего опыт ведения беременности у больных с язвенным колитом. На 22 нед беременности больная отметила появление болей в области живота, которые связывала с клиническими проявлениями язвенного колита. Выделений из половых путей не было, плод шевелился. Через несколько дней самостоятельно обратилась в женскую консультацию. По данным доплерометрии выявлено абсолютное маловодие, синдром задержки роста плода, нарушение фетального кровотока 3 степени. Было произведено экстренное КС. Родился живой мальчик, весом 250 г, который умер в первые сутки в связи с крайней степенью недоношенности и незрелости, синдромом задержки роста плода, ателектазом легких.

Не было выявлено различий в частоте неблагоприятных исходов беременностей (с учетом данной) в здоровый период жизни и после появления симптомов АС (14,3 и 9,7% соответственно; $p > 0,05$).

Среди осложнений беременности, закончившихся родами, отмечались ранний токсикоз, угрожающий ранний выкидыш, угрожающие преждевременные роды.

В исследуемой группе ранний токсикоз встречался у 7 (19,4%) женщин, у большинства из них активность была умеренной или высокой (BASDAI — 3,1±1,6, ASDAS-CPB 1,5±1,0), однако только одна больная принимала НПВП (эторикоксиб по 60 мг по требованию), другие беременные терапию по поводу АС не получали. У всех женщин ранний токсикоз был легкой степени, потребности в госпитализации не было.

У 4 (11,1%) женщин угрожающий ранний выкидыш имел место на 5, 6, 9 и 11 нед беременности, при этом у всех больных с данным осложнением беременности активность АС в I триместре была низкой или умеренной (BASDAI 1,9±1,4, ASDAS-CPB 1,7±0,1), 1 пациентка принимала НПВП по требованию (ибупрофен по 200 мг в сутки 1 раз в 10 дней, индекс приема НПВП — 2,7), 1 больная продолжала введение этанерцепта по стандартной схеме.

Угрожающие преждевременные роды были диагностированы у 4 (11,8%) больных на 26, 28, 32 и 34 нед беременности. Следует отметить, что у 2 пациенток в течение всей гестации была низкая активность АС (одна из этих беременных принимала ибупрофен в минимальных дозах во II триместре, индекс приема НПВП 8,3), и у 2 — персистировала высокая активность с I триместра (BASDAI — 5,4±1,2, ASDAS-CPB — 2,8±0,4), что явилось показанием к назначению ибупрофена по 1200 мг/сут (индекс приема НПВП 59,8 и 49,9) и дополнительно в III триместре ГК по 5 мг в сутки перорально.

Поздние преждевременные роды в среднем на сроке 36,8±0,1 нед. гестации произошли у 2 (5,9%) больных АС; у обеих женщин во второй половине беременности активность АС была умеренной/низкой (BASDAI 3,3–0,8). Одной пациентке было выполнено плановое КС по совокупности ревматологических и акушерских показаний (эндопротезирование тазобедренного сустава, многоплодная беременность); у второй женщины были самопроизвольные роды (в течение беременности данная больная лекарственные препараты по поводу основного заболевания не принимала). Связь между активностью, терапией АС и преждевременными родами в нашем исследовании не выявлена.

Беременность у пациенток с АС сопровождалась относительно высокой частотой инфекционных осложнений (36,1%), среди которых инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит беременных, имели место у 6 (16,7%) женщин и острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) — у 7 (19,4%). Частота субклинического гипотиреоза ($n=4$; 11,1%), железодефицитной анемии ($n=7$; 19,4%) и гестационного сахарного диабета ($n=4$; 11,1%) не превышала распространенность данных осложнений беременности в общей популяции как в Российской Федерации (РФ), так и в странах Западной Европы и Северной Америки [14–16]. У всех беременных с гестационным сахарным диабетом в нашем исследовании целевые показатели гликемии были достигнуты с помощью диетотерапии; никто из них ГК не получал.

Подавляющее большинство беременностей завершились срочными родами ($n=32$) (94,1%). У 18 (52,9%) пациенток роды произошли через естественные родовые пути, остальным 16 (47,1%) было выполнено КС, при этом в 87,5% случаев оно проводилось в плановом порядке. Ревматическим показанием для планового КС являлось поражение тазобедренных суставов с нарушением их функции ($n=4$, 25%), в том числе наличие эндопротеза ($n=1$). Акушерскими показаниями были наличие рубца на матке после предыдущего КС и лапароскопической миомэктомии и неправильное положение плода. Причинами экстренных оперативных родов ($n=2$; 5,9% от всех родов) стали слабость родовой деятельности и несвоевременное излитие околоплодных вод. В одном случае имела место гипоксия плода у больной с персистированием высокой активности АС в течение всей беременности (BASDAI в I, II и III триместрах — 6,4–5,2–7,6 соответственно), получавшей ибупрофен в суточной дозе 1200 мг ежедневно до 32 нед беременности и дополнительно ГК (5 мг в сутки в пересчете на преднизолон) с 30 нед; от возобновления терапии ГИБП пациентка категорически отказывалась (самостоятельно отменила адалимумаб на 4 нед беременности). У другой женщины со слабостью родовой деятельности активность АС в течение гестации была низкой, во втором и начале III триместра она получала ибупрофен по требованию, индекс приема НПВП во II триместре составил 8,3, в III триместре — 2,7. Двоим беременным с АС (5,9%) КС было выполнено при отсутствии акушерских и ревматологических показаний.

Родилось 15 мальчиков и 20 девочек. Средний вес новорожденных составил 3384,9±382,0 г, рост — 51,5±2,0 см, что соответствует средним показателям, установленным Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [18]. Оценка по шкале Апгар на 1 мин жизни составила в среднем 8,0±0,4, на 5 мин — 8,9±0,4. Отрицательное влияние

активности АС и проводимой терапии на момент зачатия и в течение беременности на антропометрические данные и состояние новорожденных не выявлено.

Течение раннего неонатального периода сопровождалось осложнениями у 5 (14,3%) детей: неонатальная желтуха — у 2 (5,7%), транзиторный лейкоцитоз — у 1 (2,9%), анемия — у 1 (2,9%), синдром аспирации мекония — у 1 (2,9%). В условиях своевременной коррекции данные осложнения не оказали существенного влияния на здоровье детей. У 3 (8,6%) новорожденных были диагностированы врожденные аномалии: сочетание щелевидного дефекта межпредсердной перегородки (2,9%) и функционирующего открытого овального окна; сочетание дефекта межжелудочковой перегородки (2,9%) и функционирующего открытого овального окна; односторонний гидронефроз (2,9%). Матери обоих новорожденных (5,7%) с врожденными пороками сердца и малыми аномалиями развития сердца получали ибупрофен с 10 нед гестации в суточной дозе 800 мг в I триместре и 1200 мг с 14 по 31 нед беременности включительно. Индекс приема НПВП у этих больных в I, II и III триместрах составлял в среднем соответственно 10,0–46,4–16,6 и во второй половине беременности был выше, чем в исследуемой когорте пациенток.

Обсуждение

Большинство исследований по изучению исходов беременности при АС имеет ряд ограничений, главным образом обусловленных отсутствием анализа активности АС и терапии в ходе гестации, оценки стадии сакроилеита, недостатком данных о ряде осложнений беременности, таких как угрожающие самопроизвольные аборты и преждевременные роды, дородовое излитие околоплодных вод и др. Особенно заметен дефицит информации о встречаемости, сроках и возможных причинах потери плода.

Самопроизвольный аборт является самым распространенным осложнением гестации в общей популяции, частота его составляет 15–20% всех желанных беременностей, причем 80% из них происходит в I триместре [17]. По данным нашего предыдущего ретроспективного анализа, частота неблагоприятных материнских исходов, включавших самопроизвольные выкидыши и аборты по медицинским показаниям, на фоне АС составила 16% и не отличалась от таковой до дебюта АС и в общей популяции [18]. Это согласуется с результатами работы M. Ostensen и H. Ostensen [3], показавших, что у больных АС самопроизвольным выкидышем заканчивается 15% беременностей. В группе женщин, вошедших в данное проспективное исследование, также не были выявлены различия в частоте неблагоприятных исходов гестаций до и после появления симптомов АС (14,3 и 9,7% соответственно). В период наблюдения угрожающий ранний выкидыш диагностировался у 11,1% больных, частота неблагоприятных исходов беременности составила 5,6%. Оба случая потери беременности имели место во II триместре гестации. При этом у одной больной с отягощенным акушерским анамнезом неразвивающаяся беременность была зафиксирована на фоне умеренной активности АС, у другой — при персистировании высокой активности заболевания за счет выраженной аксиальных, внеаксиальных и внескелетных проявлений АС. Таким образом, учитывая результаты собственных исследований и минимальные литературные данные, мы можем предполагать, что частота

самопроизвольных абортов при АС не выше, чем в общей популяции, при этом высокая активность основного заболевания является фактором риска потери беременности.

В ходе проспективного наблюдения 34 беременностей и ретроспективного анализа исхода 86 беременностей у женщин с АС [2] мы не выявили различий в сроках родоразрешения (медиана 39 [38; 40] нед.) и частоте преждевременных родов при АС (5,9%) в сравнении с общепопуляционными показателями. Результаты наших исследований согласуются с данными M. Ostensen [3, 11], которая в 90-х гг. прошлого столетия обобщила результаты предыдущих работ, касавшихся взаимовлияния АС и гестации, и показала, что течение беременности у больных АС и здоровых женщин не различается, а роды проходят без осложнений. H. Timur и соавт. [10] провели ретроспективный анализ исходов беременностей у 20 пациенток с АС и подтвердили отсутствие неблагоприятных исходов и осложнений беременности. Особый интерес представляет работа E. N. Park и соавт. [6], которые впервые проанализировали исходы беременности в корейской популяции больных АС, используя информацию базы данных Корейской службы обзора и оценки медицинского страхования (the Korean health insurance review and assessment service). Авторами были изучены 1293 беременности у 996 больных АС, закончившиеся родами с 2007 по 2017 г.; группу контроля составили женщины, не страдающие АС, беременности которых закончились родами в исследуемый период (4238896 родов). Кроме этого, была проанализирована медицинская документация 21 больной АС, наблюдавшейся в течение беременности (27 беременностей) по сравнению с группой контроля (108 беременностей женщин без АС). Показано, что по частоте неблагоприятных материнских исходов беременности, таких как преждевременные роды (1,4 и 11,1% в разных группах больных), преэклампсия (1,3 и 0%), отслойка плаценты (0%) женщины с АС не отличаются от популяционного контроля (1,3% против 5,6%; 0,8% против 3,7%; $p < 0,05$ во всех случаях). Отсутствие повышения частоты преэклампсии у больных СпА было продемонстрировано и при анализе Датского национального регистра родов [7]. В нашей группе больных случаев преэклампсии не было.

Вопрос о вероятности преждевременных родов при АС продолжает оставаться открытым. По данным Исландского медицинского регистра родов [8], повышенный риск преждевременных родов у 412 женщин с воспалительными артритами, включая АС, не был выявлен. Это не соответствует результатам нашего ретроспективного исследования, где частота преждевременных родов среди опрошенных женщин с АС составила 15%, что выше, чем в общей популяции — 5,9–6,6% [18]. Аналогичная тенденция обнаружена и в шведском популяционном исследовании G. L. Jakobsson и соавт. [13], основанном на ретроспективном анализе исходов 338 беременностей у больных АС и 1082 — у здоровых женщин. Частота преждевременных родов при АС была значимо выше по сравнению с контролем (9% и 5% соответственно). C. Unal и соавт. [12] на основании анализа исходов беременности у 52 пациенток с АС рассматривают беременность при АС как беременность «высокого риска» из-за увеличения частоты преждевременных родов (17,3%) и преэклампсии (7,7%). Сходные данные получены S. Mork и соавт. [7], которые обнаружили, что у женщин со СпА чаще, чем в здоровом контроле, встречаются неблагоприятные исходы беременности,

такие как очень ранние преждевременные роды (отношение шансов (ОШ) 1,47) и ранние преждевременные роды (ОШ 1,56). В собственном проспективном исследовании угрожающие преждевременные роды были диагностированы у 4 (11,8%) больных на 26–34 нед беременности, что также выше, чем в популяции, однако произошли преждевременные роды только у 2 (5,9%) больных АС. В обоих случаях имели место поздние преждевременные роды, в среднем на $36,8 \pm 0,1$ нед гестации. Учитывая небольшое количество наблюдений, делать вывод о связи между активностью АС, проводимой терапией и преждевременными родами на данном этапе работы не представляется возможным. Вместе с тем в связи с меньшей встречаемостью преждевременных родов у женщин с АС в группе проспективного наблюдения по сравнению с ретроспективной группой можно предположить, что совместное регулярное наблюдения ревматологом и акушером-гинекологом беременных с АС является фактором благоприятного исхода беременности.

Однако оперативные роды (КС) как в собственном ретроспективном исследовании (44%) [21], так и в данном проспективном наблюдении (47,1%) проводились чаще, чем в российской популяции (28%). Частота КС на фоне АС была достоверно выше и по сравнению со здоровым периодом жизни (28% – в ретроспективном исследовании; 0% – в проспективном исследовании), однако у женщин данной группы до дебюта АС было только 8 родов. При этом плановое КС на фоне АС имело место в подавляющем большинстве случаев (87,5%). Наши данные согласуются с результатами цитируемого выше исследования корейских авторов [6]: женщины с АС имеют более высокий риск выполнения КС. В госпитальной когорте (стационар третьего уровня) КС было проведено 44,4% пациенткам с АС и 20,4% беременных контрольной группы без АС ($p=0,002$). При этом в популяционной когорте больных АС КС выполнялось в 50,8% случаев, а женщинам, не страдающим АС, – в 39,3% (ОШ 1,52, доверительный интервал (ДИ) – 95%). Более частое выполнение КС в корейской популяции, по сравнению с российскими данными, может быть связано с анатомическими особенностями строения таза у азиатских женщин (небольшие полости таза) и более высоким риском осложнений во время родов. Между тем частота экстренного КС, у больных АС и женщин в группе контроля была одинаковой (11 и 6%, $p>0,05$) [6]. В большинстве других исследований также отмечается увеличение частоты выполнения КС при АС от 29 до 58% [3, 8, 13]. При, при этом, по данным GL Jakobsson и соавт. [13], нарастание числа оперативных родов происходит за счет планового КС. У нас складывается впечатление, что для многих акушеров-гинекологов сам факт наличия диагноза АС и сакроилеита вне зависимости от его стадии и, самое главное, активности, до сих пор продолжает оставаться показанием к КС. Тем не менее следует отметить, что существует небольшое число работ [10, 19, 20], в которых показано, что частота КС при АС не отличается от общепопуляционных данных.

Мнение исследователей о неонатальных исходах беременности также неоднозначно. Ряд авторов считает, что при АС имеет место повышение риска задержки внутриутробного развития плода (ЗВРП) и низкой массы тела новорожденных, не соответствующей гестационному возрасту [12, 13]. В группе больных АС, описанной С Unal и соавт. [12], частота ЗВРП составила 13,4%, что больше, чем в общей популяции (5,2–12%). Кроме этого, имелась

тенденция к более высокой частоте госпитализации новорожденных в отделение интенсивной терапии новорожденных, матери которых во время беременности продолжали медикаментозную терапию АС (31,5%). Однако, по оценке большинства исследователей, низкая масса тела новорожденных у матерей с АС встречается не чаще, чем в общей популяции [3, 6, 7, 9, 10, 18, 22]. По данным Исландского медицинского регистра родов [8], оценка по шкале Апгар новорожденных, матери которых страдают от воспалительных заболеваний суставов, включая АС, также не ниже, чем в группе здоровых женщин. В собственных исследованиях (как данном проспективном, так и предыдущем ретроспективном) [19] средний вес и рост новорожденных не отличался от популяционных данных и соответствовал нормам, разработанным ВОЗ [18]. Кроме того, по результатам ретроспективного анализа новорожденные, родившиеся у матерей до и после дебюта АС, были сопоставимы по массе тела ($3301,9 \pm 369$, и $3298,6 \pm 476,2$ г соответственно) и оценке по шкале Апгар на 1-й минуте жизни ($7,7 \pm 1,5$ и $7,7 \pm 0,9$ соответственно). Отрицательного влияния активности АС на антропометрические данные и состояние новорожденных нами не выявлено.

В нашем исследовании у 8,6% новорожденных были диагностированы врожденные аномалии, что несколько выше, чем в среднем в РФ: распространенность врожденных пороков колеблется от 3 до 7% [22]. Однако сравнить частоту отдельных пороков развития у младенцев исследуемой группы с популяционными данными, которые приводятся на 1000 живорожденных, не представляется возможным из-за малочисленности нашей выборки. Тем не менее, учитывая данные некоторых работ по изучению распространенности дефекта межпредсердной перегородки (выявляется у 2,5–11% детей до 3 лет) и дефекта межжелудочковой перегородки (от 0,35 до 5,3% детей в случае мелких гемодинамически незначимых дефектов, 90% которых самопроизвольно закрываются к 10 мес жизни) [23], можно сделать предварительное заключение, что врожденные пороки сердца у детей больных АС (2,9%) встречаются не чаще, чем в популяции. Известно, что врожденные пороки сердца связаны с нарушением органогенеза на 3–8 нед развития плода, а обе женщины, дети которых родились с дефектом межпредсердной и межжелудочковой перегородки, начали прием НПВП с 9–10 нед беременности, в связи с чем связь данных врожденных аномалий с ибупрофеном представляется сомнительной. Однако, учитывая, что НПВП являются препаратами первой линии в терапии АС, а мнения различных исследователей о повышении риска возникновения малых аномалий развития сердца и пороков сердца на фоне приема НПВП на ранних сроках беременности противоречивы, необходимо соблюдать осторожность при назначении НПВП в I триместре гестации и настраивать пациенток на планирование беременности при низкой активности АС, чтобы иметь возможность для минимизации дозы НПВП в период органогенеза.

Заключение

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что исходы беременности при АС, за исключением повышенной частоты планового КС, не отличаются от популяционных данных. Однако, в связи с тем, что угрожающие преждевременные роды встречались чаще, чем в популяции, проблема преждевременных родов при

АС требует дальнейшего изучения. Средний вес и рост новорожденных соответствовали нормам, разработанным ВОЗ. Отрицательного влияния активности АС на антропометрические данные и состояние новорожденных нами не выявлено. Учитывая малочисленность группы, сделать вывод о встречаемости различных пороков развития у новорожденных матерей с АС на данном этапе работы невозможно. Необходимо продолжение исследования для уточнения связи активности АС, проводимой терапии с самопроизвольными абортными, преждевременными родами и развитием врожденных аномалий. Целесообразно проведение образовательных мероприятий для ревматологов и акушеров-гинекологов с целью формирования у врачей представления о целесообразности совместного ведения беременных с АС как факторе благоприятного исхода беременности.

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 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», утвержденной Ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Giovannopoulou E, Gkasdaris G, Kapetanakis S, et al. Ankylosing spondylitis and pregnancy: a literature review. *Curr Rheumatol Rev.* 2017; 13(3):162-9 doi:10.2174/1573397113666170317114857
- Гандалоева ЗМ, Кричевская ОА, Глухова СИ, Дубинина ТВ, Лила АМ. Беременность при анкилозирующем спондилите: взгляд пациентки и врача. *Современная ревматология.* 2019;13(1):71-79 [Gandaloeva ZM, Krichevskaya OA, Glukhova SI, Dubinina TV, Lila AM. Pregnancy in ankylosing spondylitis: the view of a female patient and a physician. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2019;13(1):71-79. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-1-71-79>
- Ostensen M, Ostensen H. Ankylosing spondylitis – the female aspect. *J Rheumatol.* 1998; 25(1): 120-124
- Mills B, Dao KH, Tecson K, et al. Perceptions and Outcomes of Pregnancy and Lactation in Patients with Rheumatic Diseases [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/perceptions-and-outcomes-of-pregnancy-and-lactation-in-patients-with-rheumatic-diseases/>. Accessed March 2, 2019
- Sieper J, van der Heijde D. Review: Nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis Rheum.* 2013;65(3):543-51. doi: 10.1002/art.37803
- Park EH, Lee JS, Kim YJ, et al. Pregnancy outcomes in Korean women with ankylosing spondylitis. *Korean J Intern Med.* 2019 Sep 26. doi: 10.3904/kjim.2019.144
- Mork S, Voss A, Moller S, et al. Spondyloarthritis and outcomes in pregnancy and labor: a nationwide register-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019 Nov 23. doi: 10.1002/acr.24111
- Kristjansdottir SR, Steingrimsdottir T, Grondal G, et al. Pregnancy outcomes in Icelandic female patients with inflammatory arthritides. Nationwide results from the ICEBIO and the Icelandic medical birth register. *Laeknabladid.* 2019; 105(6):267-275. doi: 10.17992/lbl.2019.06.235
- Ostensen M, Husby G. Ankylosing spondylitis and pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 1989;15(2):241-54
- Timur H, Tokmak A, Türkmen GG, et al. Pregnancy outcome in patients with ankylosing spondylitis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(15):2470-4. doi: 10.3109/14767058.2015.1089432
- Ostensen M. The effect of pregnancy on ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol.* 1992; 28(3-4): 235-7
- Unal C, Fadiloglu E, Tanacan A, et al. Retrospective evaluation of pregnancies with ankylosing spondylitis in a tertiary center in Turkey. *Int J Rheum Dis.* 2019 Nov 11. doi: 10.1111/1756-185X.13746.
- Jakobsson GL, Stephansson O, Askling J, et al. Pregnancy outcomes in patients with ankylosing spondylitis: a nationwide register study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(10):1838-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207992
- Шестакова ТП. Особенности обследования и лечения заболеваний щитовидной железы во время беременности. Современное состояние проблемы (обзор литературы). *Русский Медицинский Журнал.* 2017;1:37-40. [Shestakova T.P. Features of examination and treatment of thyroid diseases during pregnancy. Current state of the problem (literature review). *Russkii Medicinskii Zhurnal = Russian Medical Journal* 2017;1:37-40. (in Russ)]
- Коновалова ЕН, Бурлев ВА. Железodefицитные состояния у беременных и родильниц. Акушерство и гинекология. 2012;1:137-142. [Konovalova EN, Burlev VA. Iron deficiency states in pregnant women and postpartum women. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and gynecology.* 2012;1:137-142. (in Russ)]
- Hod M, Kapur A, DA, et al. The International Federation of gynecology and obstetrics (FIGO) initiative on gestational diabetes mellitus: a pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131:S173-211 doi: 10.1016/S0020-7292(15)30007-2
- Агаджанова АА. Современные методы терапии больных с привычным невынашиванием беременности. *Русский медицинский журнал.* 2003; 11(1):17-20. [Agadzhanova AA. Modern methods of therapy for patients with recurrent miscarriage. *Russkii Medicinskii Zhurnal = Russian Medical Journal* 2003; 11(1):17-20. (in Russ)]
- Гандалоева ЗМ, Кричевская ОА, Дубинина ТВ и др. Анкилозирующий спондилит и беременность: данные пилотного исследования, основанного на анкетировании пациенток. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(2):208-214 [Gandaloeva Z.M., Krichevskaya O.A., Dubinina T.V., Kosheleva N.M., Erdes S.F. Ankylosing spondylitis and pregnancy: data from a pilot study based on a questionnaire survey of patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(2):208-214. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-208-214>
- Ostensen M, Romberg O, Husby G. Ankylosing spondylitis and motherhood. *Arthritis Rheum.* 1982;25(2):140-3. doi: 10.1002/art.1780250204
- Ostensen M, Fuhrer L, Mathieu R, et al. A prospective study of pregnant patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis using validated clinical instruments. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(10):1212-7. doi: 10.1136/ard.2003.016881
- Timur H, Tokmak A, Türkmen GG, et al. Pregnancy outcome in patients with ankylosing spondylitis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(15):2470-4. doi: 10.3109/14767058.2015.1089432
- Полунина НВ, Разумовский АЮ, Саввина ВА и др. Частота врожденных аномалий как составляющая показателя здоро-

- вля детского населения региона. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014;5. [Polunina NV, Razumovskii AY, Savvina VA et al. The incidence of congenital anomalies as a component of the health indicator of the child population in the region. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii= Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics Journal. 2014;5. (in Russ)]
23. Калашникова ЕА, Никитина НА. Дефект межжелудочковой перегородки: особенности ранней неонатальной и постна-

тальной диагностики, клинической манифестации, лечения и прогноза на современном этапе. Здоровье ребенка. 2016; 4(72). p-ISSN2224-0551 e-ISSN 2307-1168. [Kalashnikova EA, Nikitina NA. Ventricular septal defect: features of early neonatal and postnatal diagnosis, clinical manifestation, treatment and prognosis at the present stage. Zdorov'ye rebenka = Child health. 2016; 4(72). p-ISSN2224-0551 e-ISSN 2307-1168. (in Russ)]

Кричевская О.А. <https://orcid.org/0000-0002-1109-9865>

Гандалоева З.М. <https://orcid.org/0000-0001-7183-7308>

Клименченко Н.И. <https://orcid.org/0000-0002-9901-225X>

Демина А.Б. <https://orcid.org/0000-0002-3106-3296>

Дубинина Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-1771-6246>

Проблемы боли и качества жизни при ревматоидном артрите: фокус на барицитиниб

Каратеев А.Е.

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: Каратеев
Андрей Евгеньевич;
aekarat@yandex.ru

Contact: Andrey
Karateev; aekarat@yandex.ru

Поступила: 02.06.2020



Каратеев Андрей Евгеньевич –
доктор медицинских наук, зав. лабораторией
патофизиологии боли и клинического
полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
ревматологии им. В.А. Насоновой»

Современная патогенетическая терапия ревматоидного артрита (РА) позволяет не только снижать активность иммунного воспаления и замедлять прогрессирование болезни, но и обеспечивать максимально быстрое устранение основных симптомов, вызывающих наибольшее беспокойство пациентов – боли, нарушения функции, утомляемости. Таким действием обладает ингибитор янус-киназы 1 и 2 – барицитиниб (БАРИ), который быстро снижает активность воспаления, обеспечивает достижение ремиссии при РА, обладает высоким анальгетическим потенциалом. В обзоре обсуждается роль аутоиммунного воспаления и внутриклеточного сигнального пути JAK/STAT (Janus kinase/signal transducers and activators of transcription) в патогенезе хронической боли при РА, роль БАРИ как средства для эффективного контроля интенсивности боли и усталости.

Ключевые слова: Ревматоидный артрит, хроническая боль, утомляемость, таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты, Янус киназа, барицитиниб.

Для ссылки: Каратеев А.Е. Проблемы боли и качества жизни при ревматоидном артрите: фокус на барицитиниб. Научно-практическая ревматология 2020;58 (4): 420–427.

PROBLEMS OF PAIN AND QUALITY OF LIFE IN RHEUMATOID ARTHRITIS: FOCUS ON BARICITINIB

Karateev A.E.

Modern therapy for rheumatoid arthritis (RA) allows not only to reduce the activity of immune-mediated inflammation and slow down the progression of the disease, but also to quickly eliminate the main symptoms that cause the most concern to patients, such as pain, functional disorders, fatigue. This action has an inhibitor of Janus kinases 1/2 – baricitinib, which quickly reduces the activity of inflammation, provides remission in RA, and has a high analgesic effect. The review discusses the role of autoimmune inflammation and the intracellular signaling pathway JAK/STAT (Janus kinase/signal transducers and activators of transcription) in the pathogenesis of chronic pain in RA, the role of baricitinib for effective control of pain intensity and fatigue.

Keywords: Rheumatoid arthritis, chronic pain, fatigue, targeted synthetic basic anti-inflammatory drugs, JAK kinase, baricitinib

For reference: Karateev A.E. Problems of pain and quality of life in rheumatoid arthritis: focus on baricitinib. Nauchno-Practicheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice.2020; 58(4): 420–427 (In Russ). doi: 10.47360/1995-4484-2020-420-427

Революционное развитие современной концепции «таргетной терапии» — точного фармакологического воздействия на молекулярные механизмы аутоиммунного воспаления, дало в руки ревматологов мощные и весьма совершенные инструменты лечения тяжелых прогрессирующих аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит (РА) [1, 2]. Речь, прежде всего, идет о генно-инженерных биологических препаратах (ГИБП) и «малых молекулах», специфически блокирующих ключевые провоспалительные цитокины или связанные с ними внутриклеточные сигнальные пути [1, 3]. Разработка этих лекарственных препаратов позволяет ревматологам ставить перед собой новые, весьма амбициозные терапевтические задачи. Так, если вчера основным направлением терапии РА было замедление развития необратимых функциональных нарушений, то сегодня, если лечение начато на ранних стадиях болезни, возможно говорить о достижении стойкой ремиссии, полной медицинской и социальной реабилитации и даже выздоровления пациентов [1,4,5]. Именно поэтому ведущие эксперты-ревматологи при оценке результатов терапии РА, как в ходе клинических исследований, так и в реальной клинической практике, уделяют все большее внимание показателям, которые определяются как «состояние здоровья по мнению пациента» (patient-reported outcome — PRO). Конечно, анализ PRO не заменяет расчет общепризнанных индексов активности болезни (DAS28, CDAI и SDAI), играющих принципиальную роль для определения тяжести течения и риска прогрессирования РА. Тем не менее, именно PRO — боль, усталость, общее самочувствие, настроение и др., определяют снижение качества жизни, и, как следствие, потерю трудоспособности и социальной активности. Поэтому эффективный контроль этих нарушений (а по возможности — полное их устранение), рассматриваются самим пациентом как наиболее важный результат проводимого лечения [5–7]. Используя новые препараты, врач должен стремиться получить максимально быстрое субъективное (симптоматическое) улучшение в каждом конкретном клиническом случае. Здесь представляется уместным привести цитаты из недавно опубликованных работ президентов EULAR. G. Burmester и соавт. [5]: «Критически важно, что в настоящее время пациент находится в центре терапевтической стратегии, а также будущей исследовательской работы» («Critically, the patient is now at the centre of management strategies as well as the future research agenda»). J. Smolen и соавт. [8]: «Важно, что пациенты в первую очередь концентрируются на боли и скованности, когда оценивают активность РА, а врачи фокусируются на воспаленных суставах и С-реактивном белке (СРБ) или скорости оседания эритроцитов (СОЭ)» («Importantly, patients primarily concentrate on pain and tenderness when rating RA disease activity, and physicians focus on swollen joints and C-reactive protein (CRP) or erythrocyte sedimentation rate (ESR)»). Необходимо отметить, что субъективные проявления РА, прежде всего, хроническая боль, являются отражением воспалительного процесса, лежащего в основе патогенеза этого заболевания, поэтому динамика болевых ощущений может рассматриваться как основной показатель эффективности применения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) [9, 10].

Хроническая боль и аутоиммунное воспаление

Развитие боли при РА — сложный многофакторный процесс, пусковым моментом которого является

аутоиммунное повреждение тканей пораженных суставов [9,10]. Антитела к циклическим цитруллинированным белкам (АЦБ) и ревматоидные факторы (РФ), играющие ключевую роль в патогенезе РА, активируют через Fcγ рецепторы моноциты и макрофаги, которые, в свою очередь, продуцируют широкий спектр провоспалительных цитокинов: цитокины: интерлейкин (ИЛ) 1 и 6, интерферон (ИФН) γ, фактор некроза опухоли (ФНО) α, хемокины CCL2, CCL3, CCL5, CCL11, CXCL8, CXCL10, CXCL16 и др. Они вызывают хемотаксис и активацию ряда других клеток «воспалительного ответа» — в частности, нейтрофилов, Т-хелперов (прежде всего, Th17), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+), естественных киллеров, а также стимулируют пролиферацию фибробластоподобных синовиоцитов. Участники «аутоиммунной атаки» продуцируют молекулы адгезии (ICAM-1, VCAM-1), агрессивные протеолитические ферменты (перфорины, гранзимы, катепсины, металлопротеазы и др.) и свободные радикалы, активируют комплемент, что приводит к повреждению мембран и апоптозу окружающих клеток, а также дезинтеграции макромолекул межклеточного матрикса. Продукты распада биологических структур и внутреннее содержимое клеток — «обломки» ДНК и РНК, гистоны, белки теплового шока (в частности, шапероны), ионы K⁺ и Ca²⁺, мочевая кислота, свободные липиды и др., формируют т.н. «ассоциированные с повреждением молекулярные варианты» (DAMP, damage-associated molecular patterns), которые, с одной стороны, являются мощными дополнительными стимулами для развития аутоиммунного процесса (за счет взаимодействия с Toll-подобными рецепторами макрофагов), с другой — стимулируют периферические ноцицепторы, вызывая ощущение боли [11–16]. Цитокины, среди которых следует отметить ИЛ6 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), через систему ВСП вызывают экспрессию генов, ответственных за синтез провоспалительных медиаторов: простагландина (ПГ) E₂, лейкотриена B₄, субстанции P, фактора роста нервов (ФРН), брадикинина и др. [17, 18]. Последние или являются прямыми активаторами болевых рецепторов, или способствуют их возбуждению (сенситизации), а также переводят в активное состояние «спящие» ноцицепторы. Таким образом, в области, охваченной аутоиммунным воспалением, тонкие нервные окончания афферентных нейронов болевой системы оказываются в «воспалительном супе», насыщенном обломками макромолекул и продуктами белкового катаболизма, цитокинами и медиаторами воспаления. Возникающая при этом периферическая сенситизация ноцицепторов проявляется значительным снижением болевого порога и характеризуется стойкими интенсивными болевыми ощущениями, закономерно сопровождающимися элементами гипералгезии [19, 20]. Однако это лишь первый этап развития хронической боли при РА. Стойкая афферентная стимуляция приводит к длительной деполяризации и трансминерализации мембраны нервных окончаний болевых нейронов, а также накоплению в синаптическом пространстве — на уровне «первого переключения» болевых нейронов (в задних рогах спинного мозга) нейротрансмиттеров (норадреналин, серотонин, допамин) и продуктов их метаболизма. Это приводит к реакции со стороны нейронального окружения — глиальных клеток, леммоцитов, астроцитов и резидентных макрофагов, вызывающей гиперпродукцию ряда нейромедиаторов (глутамата, АДФ,

ФРН, кальцитонин-ген родственного пептида и др.), а также провоспалительных цитокинов и медиаторов, включая экспрессию гена циклооксигеназы (ЦОГ) 2 и матриксной ПГЕ₂ синтазы (мПГЕ₂С). Развивающееся на уровне спинного мозга (а затем вышележащих отделов ноцицептивной системы) «асептическое нейрональное воспаление» приводит к повышению возбудимости афферентных волокон, стойким (но обратимым) «нейропластическим» изменениям мембран нейронов, делающих последние существенно более восприимчивыми к болевым импульсам. Более того, пролиферация и активация глиальных клеток приводит к появлению в нейрональном окружении слабых спонтанных электрических токов (вызванных трансмембранным переносом ионов K⁺), вполне способных «спровоцировать» потенциал действия в постсинаптическом нервном окончании, вызывая болевое ощущение, которое не имеет периферического источника [9, 21–23]. Представленный биологический процесс носит название «центральной сенситизации» (ЦС) и занимает принципиальное место в патогенезе хронической боли при РА. Более того, проявления ЦС — значительное снижение болевого порога, гипералгезия, аллодиния и спонтанные боли, напоминающие невропатические (но не связанные с органическим поражением соматосенсорной системы), весьма похожи на характерную клинику фибромиалгии [24, 25]. Так, M. Dougados и S. Perrot [26] в обзоре, посвященном данной проблеме, оценивают частоту «вторичной фибромиалгии» при РА и псориатическом артрите в 30% (в популяции — около 2%). ЦС охватывает вышележащие отделы центральной нервной системы (ЦНС) — такие, как таламус, первичная и вторичная соматосенсорная кора, префронтальная кора, передняя кора, миндалевидное тело и прилежащее ядро, где происходит распознавание, эмоциональная оценка и формирование поведенческой реакции на боль. Стойкое возбуждение этих центров, в силу анатомической близости, межнейронных контактов, гиперпродукции нейротрансмиттеров и нейромедиаторов, вовлекает структуры коры головного мозга и лимбической системы, ответственные за формирование эмоций, контролирующих сон и повседневную активность (медialная префронтальная кора, миндалевидное тело, околосредовое серое вещество, передняя поясная кора и др.). Таким образом, хроническая боль и связанная с ней ЦС вызывают «сенситизацию» ЦНС, из-за которой появляются такие симптомы хронического заболевания, как депрессия, тревожность, нарушения сна и утомляемость [21, 27, 28]. Тесная взаимосвязь между аутоиммунным воспалением, болью и психоэмоциональными нарушениями подтверждается корреляцией между «центральными» проявлениями РА и системным уровнем ряда цитокинов, в частности, ИЛ6 [29, 30]. Биологической основой ЦС является активация ряда трансмембранных ионных каналов, связанных с потенциал- и лигандзависимыми рецепторами, которые, в свою очередь, «включаются» транзитными токами (VGSCs, VGCCs, VGKCs, TRPV₁₋₄, TRPA и др.), изменением pH (ASIC), цитокинами (см. ниже) или провоспалительными медиаторами (EP₁₋₄, LTB_{1,2}, NK₁₋₃, P2X₃, NMDA, TrkA, TrkB, GABA_B и др.). Активированные рецепторы «открывают» соответствующие ионные каналы, что приводит к перемещению ионов Na⁺, K⁺ и Ca²⁺, изменению трансмембранного потенциала и снижению потенциала действия — следовательно, к значительному уменьшению порога возбудимости ноцицепторов. В итоге,

относительно небольшое болевое или даже неболевое раздражение на «периферии» (например, в области пораженного сустава) приводит к интенсивному болевому ощущению и избыточной эмоциональной реакции [9, 22, 31, 32]. Макрофаги, как основные продуценты цитокинов и медиаторов воспаления, играют ключевую роль в развитии «нейронального воспаления» и ЦС [9, 33, 34]. Основные провоспалительные цитокины, такие как ФНОα, ИЛ1β, ИЛ6 и ИФНγ, способны воздействовать на нейроны, вызывая активацию ионных каналов и изменяя трансмембранный потенциал последних. Это воздействие может быть, как прямым — поскольку воспалительная реакция приводит к снижению эффективности гематоэнцефалического барьера и делает возможным непосредственный контакт моноцитов, макрофагов и синтезируемых ими цитокинов с нейрональными клетками, так и опосредованным, через систему ВСП окружения нейронов (глиальных клеток, астроцитов, леммоцитов) [9, 31, 35, 36] (рис. 1).

Таким образом, аутоиммунное воспаление при РА индуцирует активацию и сенситизацию периферических ноцицепторов, вызывая первичное ощущение боли при развитии синовита, а также провоцирует появление феномена ЦС, вовлекая в процесс формирования хронической боли вышележащие отделы ноцицептивной системы, начиная от задних рогов спинного мозга и заканчивая структурами ЦНС.

Система JAK/STAT

Биологический сигнал, который через систему цитокинов передается клеткам — участникам воспалительной реакции и «включает» синтез провоспалительных медиаторов, реализуется через мембранные рецепторы — например, рецептор для ИЛ6 (ИЛ-6 Р, CD126) и для ГМ-КСФ (КСФ1 Р, CD115). Взаимодействие лиганда и соответствующего ему рецептора приводит к пространственной конформации последнего и активации связанного с ним фермента тиразинкиназы — парной (состоящей из двух субъединиц) протеазы, известной как янус-киназа (JAK). К семейству JAK относятся четыре представителя — JAK1, JAK2, JAK3 и TYK (non-receptor tyrosine-protein kinase) 2, каждый из которых специфичен в отношении передачи сигнала от определенного цитокина или фактора роста. Так, JAK1 «работает» для рецепторов семейства ИЛ-2, ИЛ-4, гликопротеина (g) 130 (в частности, ИЛ6) и ИФНγ; JAK2 — для семейства ГМ-КСФ, g130 и однопечочных рецепторов; JAK3 — для ИЛ-2 Р, ИЛ-4 Р, ИЛ-7 Р, ИЛ-9 Р, ИЛ-15 Р и ИЛ-21 Р; TYK2 — для ИФН-α, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-12. Активированный фермент JAK фосфорилирует белки STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription) 1–6, которые переносят провоспалительный сигнал к ядру клетки. В ядре, взаимодействуя с белками-регуляторами, STAT вызывает транскрипцию матричной РНК соответствующего белка или комплекса белков (например, ЦОГ-2) [36–38]. В настоящее время система JAK/STAT относится к важнейшим ВСП (наряду с MAPK/ERK, IP3/DAG, PI3K/AKT/mTOR и др.), играющим принципиальную роль в развитии воспалительной реакции и клеточной пролиферации. Система JAK/STAT, «включая» синтез многих медиаторов боли и воспаления, является, по сути, центральным регулятором появления болевых ощущений при аутоиммунных процессах [36–38] (рис. 2). Ряд экспериментальных работ, в частности, демонстрирует прямую зависимость между активацией рецепторов ИЛ6 и ГМ-КСФ,

внутриклеточными сигнальными путями JAK/STAT и экспрессией генов ЦОГ-2, мПГЕ₂ С, рецепторов EP₁₋₄ [35, 39–41]. При этом показано, что использование ингибиторов JAK подавляет как активацию периферических ноцицепторов, так и нейропластические изменения на уровне задних рогов спинного мозга, блокируя развитие ЦС.

Ингибиторы JAK как средство для подавления аутоиммунного воспаления и контроля боли при РА

Приоритетным направлением патогенетической терапии РА является торможение неконтролируемого иммунновоспалительного процесса, вызывающего повреждение клеток синовиальной оболочки и развитие агрессивной грануляционной ткани (паннуса). И здесь одной из наиболее перспективных «мишеней» для фармакологического воздействия следует считать систему JAK/STAT, через которую происходит активация клеток «воспалительного ответа». Блокада JAK разрывает порочный круг «подключения» новых клеток – участников воспалительной реакции, и предотвращает синтез последними цитокинов, хемокинов, факторов роста и других медиаторов воспаления и боли [36–38, 42]. Этот механизм был положен в основу создания нового класса «таргетных» синтетических БПВП (тсБПВП), предназначенных для лечения аутоиммунных заболеваний (в т. ч. РА), к которым относятся ингибиторы JAK. По способности подавлять воспалительную активность, устранять основные симптомы и замедлять прогрессирование структурных изменений при РА, ингибиторы JAK не уступают ГИБП [36–38, 41]. Подтверждением высокого терапевтического потенциала тсБПВП стали новые рекомендации EULAR 2019 г. по лечению РА, согласно которым применение этого класса препаратов рассматривается на одном уровне (и как приемлемая альтернатива) с ГИБП: «Если цель лечения не достигается с помощью первой стратегии классическими синтетическими БПВП и имеются плохие прогностические факторы, следует добавить биологические БПВП или (выд. авт.) тсБПВП» («If the treatment target is not achieved with the first csDMARD strategy and poor prognostic factors are present, a bDMARD or a tsDMARD should be added») [43].

Ярким представителем семейства тсБПВП является барицитиниб (БАРИ, Олумиант, Eli Lilly), представляющий собой обратимый селективный ингибитор JAK1 и JAK2 с высокой биодоступностью (C_{max} достигается через 1.5 ч), коротким временем полувыведения (12.5 ч) и преимущественно почечным клиренсом (~65%). В терапевтической дозировке (4 мг/сутки однократно) БАРИ эффективно подавляет JAK1/JAK2 – зависимую

стимуляцию моноцитов, Т-лимфоцитов и естественных киллеров, вызванную ИЛ-6, ИФН-γ и ГМ-КСФ [2, 42, 44].

Этот препарат прошел серьезную проверку для лечения РА в ходе серии рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) фазы III: RA-BEGIN, сравнение БАРИ и плацебо (ПЛ) у пациентов, не получавших ранее БПВП; RA-BEAM, сравнение БАРИ, адалимумаба (АДА) и ПЛ у больных на фоне приема метотрексата (МТ); RA-BUILD, сравнение БАРИ с ПЛ у больных с неэффективностью БПВП; RA-BEACON, сравнение БАРИ с ПЛ у больных с неэффективностью ГИБП и RA-BEYOND, – пролонгация РКИ фаз III [42,44,45]. Согласно полученным данным, на фоне приема БАРИ во всех группах пациентов отмечалось значительное снижение активности РА по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR), индексам SDAI, CDAI и DAS28, уменьшение числа болезненных и припухших суставов, уровня С-реактивного белка. Кроме этого, было отмечено замедление структурных изменений (счет эрозий по Шарпу – Ван дер Хейд). БАРИ значительно превосходил ПЛ и, как минимум, не уступал ингибитору ФНО-α АДА [42, 44, 45].

Однако в свете рассматриваемой в настоящем обзоре проблемы – возможности максимально быстрого

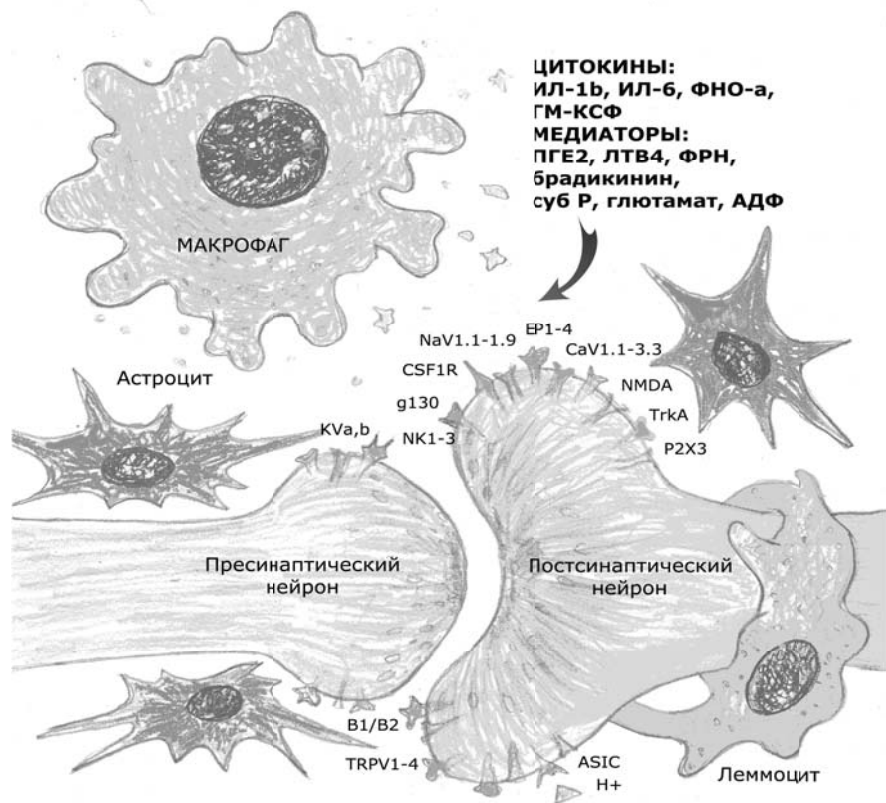


Рисунок 1. Влияние аутоиммунного воспаления на развитие центральной сенситизации
Пояснение:

Цитокины и провоспалительные медиаторы, синтезируемые клетками воспалительного ответа, взаимодействуя с соответствующими рецепторами на синаптической мембране, приводят к открытию лиганд-зависимых ионных каналов и снижению трансмембранного потенциала нейронов. ИЛ-интерлейкины, ФНО-фактор некроза опухоли, ГМ-КСМ – гранулоцитарно-макрофагальный колонистимулирующий фактор, ПГ – простагландин, ЛТ – лейкотриен, ФРН – фактор роста нервов, суб P – субстанция P, АДФ – аденозиндифосфат; рецепторы: CSF1R – для ГМ-КСМ, g130 (IL6-R) – для ИЛ-6, B1/B2 – для брадикинина, EP1-4 – для ПГ, NK-1 – для суб P, NMDA – для глутамата, TrkA – для ФРН, P2X3 – для аденозина, ASIC – для H⁺; ионные каналы для K⁺, Na⁺, Ca²⁺ – Kva,b, Nav1.1-1.9, CaV1.1-3.3.

и полного устранения основных симптомов РА на фоне современной патогенетической терапии, максимальный интерес представляет оценка влияния БАРИ на показатели, относящиеся к категории PRO, и прежде всего на интенсивность боли. В этом плане очень интересны данные РКИ RA-BEAM, в ходе которого 1307 больных РА с исходно умеренной или высокой активностью на фоне приема МТ, в течение 24 нед получали БАРИ (4 мг/сутки), АДА (40 мг 1 раз в 2 нед) или ПЛ. В конце наблюдения число больных, достигших 20% улучшения по критериям ACR (ACR20), составило в группе БАРИ 70%, АДА – 61%, ПЛ – 40%, различие было достоверным в сравнении с обеими контрольными группами (соответственно $p < 0.014$, $p < 0.001$). В последующем группа больных, получавших ПЛ, была разделена между группами БАРИ и АДА. Через 52 нед. от начала лечения значительное снижение активности РА в группе БАРИ отмечалось достоверно чаще, чем при использовании АДА. Так, число больных с 50% улучшением по ACR (ACR50) составило 56% и 47% ($p < 0.05$), с низкой активностью по DAS28-СРБ (< 3.2) – 56% и 40% ($p < 0.05$) соответственно [46]. Для документирования показателей PRO применялся специальный электронный дневник, в котором пациенты оценивали свое самочувствие ежедневно, начиная с первого дня лечения и до 12 нед

наблюдения. Анализ полученных данных показал, что применение БАРИ (в отличие от ПЛ), обеспечило быстрый и выраженный анальгетический эффект, который отмечался уже в первый день после начала лечения, и четко нарастал со временем. Так, через 7 дней уменьшение максимально выраженной боли в группе БАРИ оказалось достоверно большим в сравнении с группой ПЛ ($p < 0.05$), а через 24 нед. в сравнении как с ПЛ ($p < 0.001$), так и с АДА ($p = 0.01$) (рис. 3) [47]. Через 12 нед. снижение выраженности боли (по 100 мм визуальной аналоговой шкале, ВАШ) составило в среднем в группе БАРИ 33.2 мм, в группе АДА 26.6 мм, в группе ПЛ 16.7 мм ($p < 0.01$; $p < 0.001$, соответственно). Через 52 нед. динамика боли в группах БАРИ и АДА составила соответственно –36.1 мм и –30.3 мм ($p < 0.001$). Число больных со снижением боли $\geq 50\%$ через 7 дней терапии в группе БАРИ не отличалось от числа больных с аналогичным улучшением в группе АДА, но было в 2 раза выше, чем в группе ПЛ: соответственно 26%, 28% и 13%. Через 24 нед. БАРИ демонстрировал по этому показателю явное преимущество в сравнении как с активным контролем, так и с ПЛ: соответственно 61%, 52% и 32% ($p < 0.05$; $p < 0.001$). Число пациентов с полным или практически полным отсутствием боли (≤ 10 мм по ВАШ) через 24 нед составило 30%, 26% и 12% соответственно ($p < 0.001$ в сравнении с ПЛ) [48].

Улучшение качества жизни (по EQ-5D), статистически более значимое, чем в группе ПЛ, было достигнуто в группе БАРИ уже через 2 нед терапии; статистически более значимое, чем в группе АДА – через 4 нед терапии. Число пациентов с минимальным клинически значимым улучшением для EQ-5D (≥ 0.22) составило в группах БАРИ, АДА и ПЛ через 12 нед 75%, 71% и 58% ($p < 0.001$ в сравнении с ПЛ); через 52 нед в группах БАРИ и АДА – 68% и 58% ($p < 0.01$). Интересной частью исследования RA-BEAM стала детальная оценка динамики такого важного проявления РА, как утомляемость. Для этого был использован опросник FACIT-F (Функциональная оценка терапии хронических заболеваний – Усталость; Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue), с оценкой в баллах от 0 до 52, где максимальное значение соответствует отсутствию усталости. Согласно полученным данным, достоверное снижение усталости в группах БАРИ и АДА, в отличие от ПЛ, отмечалось начиная с 4-й нед лечения. При этом число больных с отсутствием утомляемости ($\text{FACIT-F} > 40.1$) в группах БАРИ и АДА составило к 12 нед 41.3% и 40.9%, к 52 нед – 45.8% и 43.0%.

Другим исследованием, которое демонстрирует хороший анальгетический потенциал БАРИ, стало 24-недельное РКИ RA-BEACON. В ходе этой работы БАРИ или ПЛ

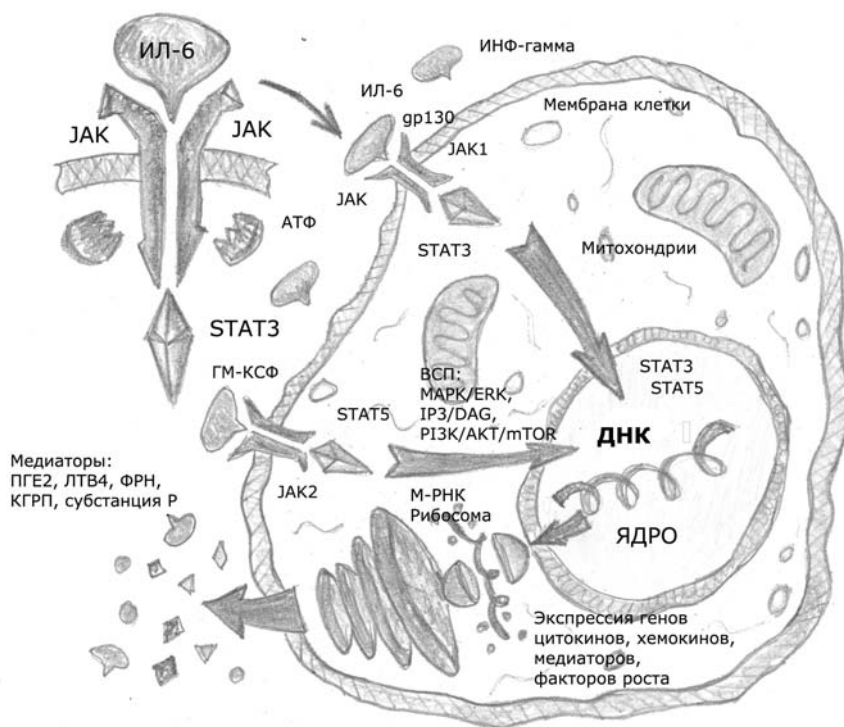


Рисунок 2. Роль внутриклеточного сигнального пути JAK-STAT в активации продукции медиаторов воспаления и боли

Пояснение:

Провоспалительные цитокины взаимодействуют с соответствующими рецепторами на мембране клеток лимфоцитарного ряда, активируя протеазу JAK. Активная JAK фосфорилирует белок класса STAT, который, в свою очередь, перемещается в ядро клетки и вызывает экспрессию генов, ответственных за синтез медиаторов воспаления и боли.

JAK – янус-киназа, STAT – белок «передатчик сигнала и активатор транскрипции» (Signal Transducer and Activator of Transcription), ВСП – внутриклеточные сигнальные пути, ПГ – простагландин, ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, ИЛ – интерлейкин, ИНФ – интерферон, ПГ – простагландин, ЛТ – лейкотриен, ФРН – фактор роста нервов, КГРП – кальцитонин ген родственный пептид.

были назначены 527 пациентам с рефрактерным к лечению РА, т.е. больным, у которых умеренная или высокая активность заболевания сохранялась на фоне применения ГИБП. Интересно, что среди включенных в исследование пациентов 30% ранее безуспешно использовали два, а 27% — три и более различных ГИБП с различными механизмами действия [49]. На фоне приема БАРИ по 4 мг/сутки через 12 нед значимый «ответ» на лечение (ACR20) был получен у 55% больных, при использовании ПЛ — у 27% ($p < 0.001$). Важно отметить быстрое наступление клинического эффекта БАРИ — так, «ответ» ACR20 через 7 дней после начала терапии БАРИ 4 мг/сутки был зафиксирован у 27%, по 2 мг/сутки — у 18%, ПЛ — 7% больных ($p < 0.001$) [49]. Снижение интенсивности боли при использовании БАРИ (4 мг и 2 мг/сутки) было значительно более выраженным, чем при назначении ПЛ: через 12 нед оно в среднем составило соответственно 22.3, 17.1 и 8.8 мм, через 24 нед — 24.0, 18.8 и 8.8 мм по ВАШ (в обоих случаях $p < 0.001$). Аналогично, при использовании БАРИ отмечалось значительно большее снижение усталости: динамика FACIT-F через 12 нед составила 8.1, 8.3 и 5.2 баллов ($p < 0.01$), через 24 нед — 9.2, 8.1 и 5.7 баллов ($p < 0.01$), а функциональных нарушений (HAQ-DI) через 12 нед составила -0.41, -0.37 и -0.17 баллов ($p < 0.001$), через 24 нед — -0.43, -0.38 и -0.15 баллов ($p < 0.001$) соответственно [49].

Вероятно, наиболее ценным свидетельством высокого обезболивающего потенциала БАРИ можно считать материалы В. Fautrel и соавт. [50], которые провели мета-анализ и не прямое сравнение результатов применения БАРИ, ингибитор JAK 1/3 тофацитиниба (ТОФА), моноклональные антитела к ИЛ6 рецептору тоцилизумаба (ТЦЗ) и АДА у пациентов, не получавших ранее БПВП и ГИБП. По сути, речь шла об оценке результатов монотерапии данными препаратами. В анализ были включены РКИ, в которых имелись группы больных, получавших только тсБПВП или ГИБП в стандартных дозах: RA-BEGIN (монотерапия БАРИ), AMBITION и FUNCTION (монотерапия ТЦЗ), PREMIER (монотерапия АДА), ORAL-START (монотерапия ТОФА) [50]. Для сравнения результатов РКИ авторы использовали 3 математических подхода: сопоставление по терапевтическим направлениям (matching by treatment arm), сопоставлением по результатам

исследования (matching by study) и метод Bucher. Оценка различия динамики боли (по ВАШ) и функциональных нарушений по HAQ-DI показала достоверное преимущество БАРИ в сравнении с АДА и ТЦЗ ($p < 0.001$ и $p < 0.05$, соответственно). В сравнении с ТОФА, БАРИ демонстрировал тенденцию к более значимому снижению интенсивности боли, но достоверное отличие по этому параметру было выявлено лишь при использовании метода Bucher ($p < 0.05$).

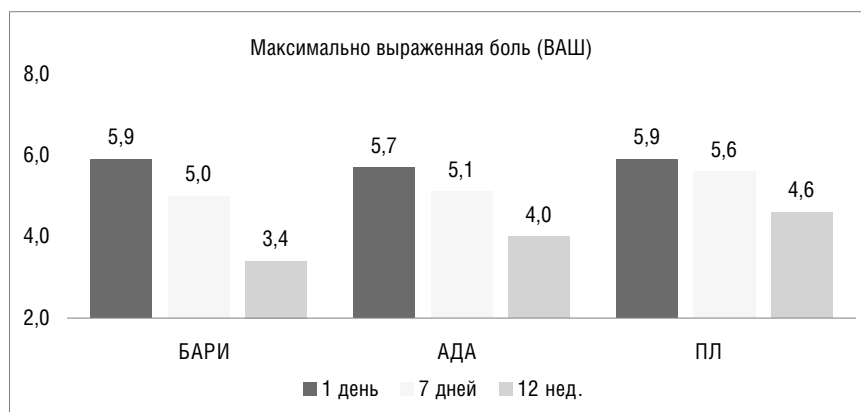
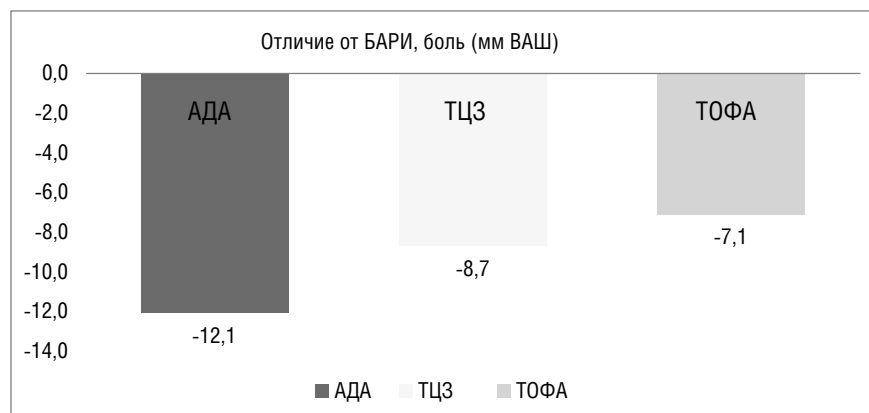
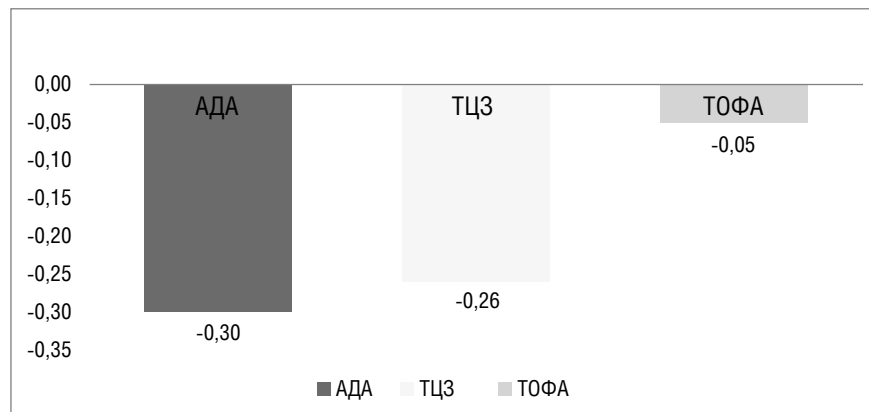


Рисунок 3. Динамика максимально выраженной боли на фоне лечения БАРИ 4 мг/сут., адалимумабом (АДА) 40 мг/2 нед. и плацебо (ПЛ). Адаптировано из исследования RA-BEAM, n=1307 [47]



А Различия в динамике выраженности боли



Б Различия в динамике нарушения функции

Рисунок 4. Результаты монотерапии БАРИ 4 мг/сут., адалимумабом 40 мг/2 нед., тоцилизумабом 8 мг/кг/4 нед. и тофацитинибом 10–20 мг/сутки (непрямое сравнение данных РКИ по методу Bucher, адаптировано из работы В. Fautrel и соавт. [50])

В отношении HAQ-DI достоверного различия в эффекте БАРИ и ТОФА выявлено не было [50] (рис. 4 а и 4 б).

Заключение

Хроническая боль, функциональные нарушения и утомляемость — взаимозависимые проявления РА, связанные с аутоиммунным воспалением. Важнейшую роль в патогенезе хронической боли при РА играет гиперпродукция цитокинов и провоспалительных медиаторов, вызывающих периферическую и центральную сенситизацию ноцицептивной системы. В свою очередь, воспалительный потенциал цитокинов (таких, как ИЛ6, ИФН γ и ГМ-КСФ), активирующих клетки лимфогистиоцитарного ряда, реализуется через систему ВСП JAK/STAT. Это делает янус-киназы перспективными «мишенями» для фармакологического воздействия, а ингибиторы JAK — одним из наиболее ценных классов БПВП для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Сегодня арсенал ревматолога пополнился новым ингибитором JAK 1/2 БАРИ, весьма эффективным и удобным в использовании препаратом для патогенетической терапии РА. Одним

из основных его достоинств является выраженный анальгетический потенциал, который реализуется уже в первые дни лечения. Это делает БАРИ препаратом выбора для терапии больных РА с выраженной хронической болью, особенно в случае ассоциации последней с явными признаками ЦС, усталости и выраженными функциональными нарушениями.

Прозрачность исследования

Настоящая статья содержит информацию, касающуюся клинического применения конкретного лекарственного препарата (барицитиниба). 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.

Исследование выполнено в рамках фундаментальной научной темы № 394 0514-2019-0015 «Контроль боли при ревматических заболеваниях: консервативная терапия и хирургические методы коррекции» (AAAA-A19-119021190148-3)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen J, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid Arthritis. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:18001. Published 2018 Feb 8. doi:10.1038/nrdp.2018.1
- Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лила АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):263-271. [Nasonov EL, Olyunin YA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance/ Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya= Rheumatology Science and Practice. 2018; 56(3):263-271. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-263-271>
- Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):409-419 [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: new strategy, new targets. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya= Rheumatology Science and Practice. 2017;55(4):409-419. (In Russ.)]. Doi:10.14412/1995-4484-2017-409-419
- Köhler BM, Günther J, Kaudewitz D, Lorenz HM. Current Therapeutic Options in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. J Clin Med. 2019; 8(7):938. doi: 10.3390/jcm8070938
- Burmester G, Bijlsma J, Cutolo M, McInnes I. Managing Rheumatic and Musculoskeletal Diseases — Past, Present and Future. Nat Rev Rheumatol. 2017; 13(7):443-448. doi: 10.1038/nrrheum.2017.95
- Van Tuyl LH, Michaud K. Patient-Reported Outcomes in Rheumatoid Arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2016; 42(2):219-37. doi: 10.1016/j.rdc.2016.01.010
- Fautrel B, Alten R, Kirkham B, et al. Call for action: how to improve use of patient-reported outcomes to guide clinical decision making in rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 2018; 38(6):935-947. doi: 10.1007/s00296-018-4005-5
- Smolen JS, Strand V, Koenig AS, Szumski A, Kotak S, Jones TV. Discordance between patient and physician assessments of global disease activity in rheumatoid arthritis and association with work productivity. Arthritis Res Ther. 2016; 18(1):114. doi: 10.1186/s13075-016-1004-3
- Zhang A, Lee YC. Mechanisms for Joint Pain in Rheumatoid Arthritis (RA): from Cytokines to Central Sensitization. Curr Osteoporos Rep. 2018;16(5):603-610. doi: 10.1007/s11914-018-0473-5
- Sharma J, Bhar S, Devi CS. A review on interleukins: The key manipulators in rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 2017; 27(5):723-746. doi: 10.1080/14397595.2016.1266071
- Ge C, Holmdahl R. The structure, specificity and function of anti-citrullinated protein antibodies. Nat Rev Rheumatol. 2019;15(8):503-508. doi: 10.1038/s41584-019-0244-4
- Gong T, Liu L, Jiang W, Zhou R. DAMP-sensing Receptors in Sterile Inflammation and Inflammatory Diseases. Nat Rev Immunol. 2020; 20(2):95-112. doi: 10.1038/s41577-019-0215-7
- Takeuchi Y, Hirota K, Sakaguchi S. Synovial Tissue Inflammation Mediated by Autoimmune T Cells. Front Immunol. 2019;10:1989. doi: 10.3389/fimmu.2019.01989
- Nagata S. Apoptosis and Clearance of Apoptotic Cells. Annu Rev Immunol. 2018 Apr 26;36:489-517. doi: 10.1146/annurev-immunol-042617-053010
- Smith Jr T, Tharakan A, Martin R. Targeting ADAM10 in Cancer and Autoimmunity. Front Immunol. 2020; 11:499. doi: 10.3389/fimmu.2020.00499
- Deane K, Holers V. The Natural History of Rheumatoid Arthritis. Clin Ther. 2019;41(7):1256-1269. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.04.028
- Uciechowski P, Dempke W. Interleukin-6: A Masterplayer in the Cytokine Network. Oncology. 2020; 98(3):131-137. doi: 10.1159/000505099
- Crotti C, Agape E, Becciolini A, Biggioggero M, Favalli EG. Targeting Granulocyte-Monocyte Colony-Stimulating Factor Signaling in Rheumatoid Arthritis: Future Prospects. Drugs. 2019; 79(16):1741-1755. doi: 10.1007/s40265-019-01192-z
- Katz EJ, Gold MS. Inflammatory hyperalgesia: a role for the C-fiber sensory neuron cell body? J Pain. 2006; 7(3):170-8. doi: 10.1016/j.jpain.2005.10.003
- Chen X, Alessandri-Haber N, Levine JD. Marked attenuation of inflammatory mediator-induced C-fiber sensitization for mechanical and hypotonic stimuli in TRPV4-/- mice. Mol Pain. 2007; 3:31. doi: 10.1186/1744-8069-3-31
- Lee C-H, Giuliani F. The Role of Inflammation in Depression and Fatigue. Front Immunol. 2019 Jul 19;10:1696. doi: 10.3389/fimmu.2019.01696
- Kim K-H, Seo H-J, Abdi S., Huh B. All About Pain Pharmacology: What Pain Physicians Should Know. Korean J Pain. 2020;33(2):108-120. doi: 10.3344/kjp.2020.33.2.108
- Harth M, Nielson WR. Pain and affective distress in arthritis: relationship to immunity and inflammation. Expert Rev Clin Immunol. 2019; 15(5):541-552. doi: 10.1080/1744666X.2019.1573675

24. Yang S, Chang M. Chronic Pain: Structural and Functional Changes in Brain Structures and Associated Negative Affective States. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(13):3130. doi: 10.3390/ijms20133130
25. Zhao SS, Duffield SJ, Goodson NJ. The prevalence and impact of comorbid fibromyalgia in inflammatory arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019;33(3):101423. doi: 10.1016/j.berh.2019.06.005
26. Dougados M, Perrot S. Fibromyalgia and central sensitization in chronic inflammatory joint diseases. *Joint Bone Spine.* 2017; 84(5):511-513. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.03.001
27. Druce KL, Basu N. Predictors of fatigue in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(Suppl 5):v29-v34. doi: 10.1093/rheumatology/kez346
28. Daviu N, Bruchas M, Moghaddam B, Sandi C, Beyeler A. Neurobiological Links Between Stress and Anxiety. *Neurobiol Stress.* 2019; 11:100191. doi: 10.1016/j.ynstr.2019.100191
29. Maloley PM, England BR, Sayles H, et al. Post-traumatic stress disorder and serum cytokine and chemokine concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2019; 49(2):229-235. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.02.002
30. Tiosano S, Yavne Y, Watad A, et al. The impact of tocilizumab on anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Invest.* 2020 Jun 1:e13268. doi: 10.1111/eci.13268
31. Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, et al. Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *Eur J Pain.* 2018;22(2):216-241. doi: 10.1002/ejp.1140
32. Kaplan C, Minc A, Basu N, Schrepf A. Inflammation and the Central Nervous System in Inflammatory Rheumatic Disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2019;21(12):67. doi: 10.1007/s11926-019-0870-5
33. Kiguchi N, Kobayashi D, Saika F, Matsuzaki S, Kishioka S. Pharmacological Regulation of Neuropathic Pain Driven by Inflammatory Macrophages. *Int J Mol Sci.* 2017;18(11):2296. doi: 10.3390/ijms18112296
34. Siouti E, Andreaskos E. The many facets of macrophages in rheumatoid arthritis. *Biochem Pharmacol.* 2019;165:152-169. doi: 10.1016/j.bcp.2019.03.029
35. Kothari P, Pestana R, Mesraoua R, et al. IL-6-mediated induction of matrix metalloproteinase-9 is modulated by JAK-dependent IL-10 expression in macrophages. *J Immunol.* 2014;192(1):349-57. doi: 10.4049/jimmunol.1301906
36. 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;2018:8564215
37. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(1):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. (In Russ.)]. doi:10.14412/1995-4484-2019-8-16.
38. 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
39. Park SJ, Lee JH, Kim HY, et al. Astrocytes, but not microglia, rapidly sense H₂O₂ via STAT6 phosphorylation, resulting in cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin release. *J Immunol.* 2012;188(10):5132-5141. doi:10.4049/jimmunol.1101600
40. Ding CP, Guo YJ, Li HN, et al. Red nucleus interleukin-6 participates in the maintenance of neuropathic pain through JAK/STAT3 and ERK signaling pathways. *Exp Neurol.* 2018 Feb;300:212-221. DOI: 10.1016/j.expneurol.2017.11.012
41. Xu Z, Wu H, Zhang H, Bai J, Zhang Z. Interleukins 6/8 and cyclooxygenase-2 Release and Expressions Are Regulated by Oxidative stress-JAK2/STAT3 Signaling Pathway in Human Bronchial Epithelial Cells Exposed to Particulate Matter $\leq 2.5 \mu\text{m}$. *J Appl Toxicol.* 2020 Mar 24. doi: 10.1002/jat.3977
42. Choy EHS, Miceli-Richard C, González-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
43. Smolen JS, Landewé 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;79(6):685-699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
44. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Барицитиниб: новые возможности фармакотерапии ревматоидного артрита и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(3):304-316 [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
45. Pope J, Sawant R, Tundia N, et al. Comparative Efficacy of JAK Inhibitors for Moderate-To-Severe Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-Analysis. *Adv Ther.* 2020;37(5):2356-2372. doi: 10.1007/s12325-020-01303-3
46. 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):652-662. doi: 10.1056/NEJMoa1608345
47. 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):1853-1861. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211259
48. 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). pii: E831. doi: 10.3390/jcm8060831
49. 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
50. Fautrel B, Zhu B, Taylor PC, et al. Comparative effectiveness of improvement in pain and physical function for baricitinib versus adalimumab, tocilizumab and tofacitinib monotherapies in rheumatoid arthritis patients who are naïve to treatment with biologic or conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a matching-adjusted indirect comparison. *RMD Open.* 2020;6(1). pii: e001131. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001131

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Современные представления о терапии увеитов при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Лисицына Т.А.¹, Алекберова З.С.¹, Давыдова Г.А.², Решетняк Т.М.¹, Катаргина Л.А.², Насонов Е.Л.^{1,3}

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
²ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней имени Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия;
³ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
²105064, Москва, Садовая-Черногрозская ул., 14/19;
³119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹VA Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;
²Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;
³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia.

Неинфекционный увеит является ведущей и недостаточно изученной причиной необратимого снижения зрения у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ). Статья посвящена актуальным клиническим и терапевтическим вопросам, связанным с неинфекционным увеитом у больных ИВРЗ с акцентом на современные подходы к терапии.

Ключевые слова: неинфекционный увеит, иммуновоспалительные заболевания, спондилоартрит, болезнь Бехчета, ювенильный идиопатический артрит, глюкокортикоиды, метотрексат, генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Лисицына Т.А., Алекберова З.С., Давыдова Г.А. и др. Современные представления о терапии увеитов при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология 2020;58 (4): 428–436.

CURRENT APPROACHES TO TREATMENT OF UVEITIS IN IMMUNE-MEDIATED INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASE

Lisitsyna T.A.¹, Alekberova Z.S.¹, Davydova G.A.², Reshetnyak T.M.¹, Katargina L.A.², Nasonov E.L.^{1,3}

Non-infectious uveitis is the leading and insufficiently studied cause of irreversible decline in visual functions in patients with immune-mediated inflammatory rheumatic disease (IMIRDs). A multidisciplinary approach to the diagnosis and treatment of uveitis in patients with IMIRDs, involving close collaboration of rheumatologists and ophthalmologists, is the key factor for achieving favorable clinical outcomes. This article sheds light on current clinical, differential diagnostic and therapeutic challenges related to non-infectious uveitis in IMIRDs-patients, with specific emphasis on state-of-the art approaches to therapy.

Keywords: non-infectious uveitis, immune-mediated inflammatory diseases, spondyloarthritis, Behcet's disease, juvenile idiopathic arthritis, biologics.

For reference: Lisitsyna T.A., Alekberova Z.S., Davydova G.A., Reshetnyak T.M., Katargina L.A., Nasonov E.L., Current approaches to treatment of uveitis in immune-mediated inflammatory rheumatic disease. Nauchno-Practicheskaya Revmatologia=Rheumatology Science and Practice.2020; 58(4): 428–436 (In Russ).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-428-436

Увеит — воспаление сосудистой оболочки глаза (радужки, цилиарного тела, хориоидеи), которое может распространяться на роговицу, склеру, сетчатку, ее сосуды и зрительный нерв, является одной из ведущих причин слепоты у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), особенно при позднем начале терапии [1, 2]. В настоящее время общепризнанной является классификация увеитов, предложенная рабочей группой экспертов SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group) в 2005 г. [3]. Согласно рекомендациям SUN, увеиты классифицируют на основании разных принципов. В зависимости от анатомической локализации выделяют передние, с локализацией воспалительного процесса в передней камере глаза (ирит, иридоциклит, передний циклит); срединные (промежуточные, периферические) с локализацией воспаления преимущественно в периферических отделах сетчатки и периферических отделах стекловидного тела (параспланит, задний циклит, витреит); задние, поражающие сетчатку и/или хориоидею (очаговый, мультифокальный или диффузный хориоидит, хориоретинит, ретинохориоидит,

ретинит, нейроретинит); генерализованные, с вовлечением нескольких отделов глаза (панувеит); по патоморфологической картине — гранулематозные/негранулематозные. По характеру течения выделяют острые (с острым началом, продолжительностью менее 3 мес), хронические (персистирующий увеит с обострениями, возникающими менее чем через 3 мес после отмены терапии), рецидивирующие (с повторными атаками, разделенными периодом ремиссии без терапии ≥3 мес). По степени активности воспаления увеиты классифицируются как активные/в ремиссии, а по числу пораженных глаз подразделяются на односторонние / двусторонние. Согласно упрощенной классификации увеитов по этиологическому признаку, предложенной в 2008 г. международной исследовательской группой по изучению увеитов International Uveitis Study Group (IUSG), выделяют инфекционные (бактериальные, вирусные, грибковые, паразитарные), неинфекционные (ассоциированные и не ассоциированные с системными заболеваниями) увеиты и поражение увеального тракта, имитирующее увеит, в рамках так называемых маскардовых синдромов (опухолевых и неопухолевых) [4].

Заболеваемость увеитами в мире колеблется от 17 до 52 на 100 000 населения в год, распространенность — от 38 до 714 человек на 100 000 населения. В структуре глазной патологии на долю увеитов приходится 5–15%. Наиболее часто встречаются передние увеиты (3–62%), затем следуют задние (9–38%) и генерализованные увеиты (7–38%), реже диагностируются изолированные срединные увеиты (от 4 до 17%). Хронические увеиты встречаются наиболее часто: в 50–60% случаев. Неинфекционные увеиты (НИУ) выявляются чаще, чем инфекционные. На долю увеитов, ассоциирующихся с ИВРЗ, в основе патогенеза которых лежат аутоиммунные и аутовоспалительные иммунопатологические механизмы, приходится 25–30% всех увеитов. У 35–40% пациентов не удается установить причину увеита. Эти случаи относят к категории идиопатических увеитов [1, 5]. НИУ могут протекать и в виде изолированного внутриглазного воспалительного процесса, что характерно для увеита, ассоциированного с HLA-B27. Кроме того, НИУ могут развиваться вследствие травм, сахарного диабета, на фоне распада внутриглазной опухоли [1].

Данные, касающиеся распространенности и типов увеитов при ИВЗ, суммированы в табл. 1

Залогом правильной и своевременной терапии увеита, позволяющей предотвратить необратимую потерю зрения, является своевременная диагностика и установление причины воспалительного процесса сосудистой оболочки глаза. Важную роль в диагностике НИУ играет тесное сотрудничество офтальмологов и ревматологов, а также понимание того, что увеит гораздо реже является идиопатическим, нежели связанным с ИВРЗ. В качестве примера междисциплинарного подхода к диагностике увеита можно привести исследование SENTINEL, проведенное в Испании, в котором среди 798 пациентов с передним увеитом при взаимодействии с ревматологами у 68% был выявлен аксиальный спондилоартрит (аксСпА). Более того, аксСпА среди больных с рецидивирующим передним увеитом, позитивных по HLA-B27, выявлялся значительно чаще, чем у остальных пациентов (71 и 20% соответственно, $p < 0,0001$) [7]. Помимо аксСпА, достаточно частыми неинфекционными причинами переднего увеита являются псориатический артрит (ПсА), ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), воспалительные заболевания кишечника (ВЗК). При проведении дифференциальной диагностики нужно помнить и о таких частых инфекционных причинах переднего увеита, как вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус опоясывающего герпеса. Задний и генерализованный увеит характерен в первую очередь для болезни Бехчета (ББ). Следует иметь в виду инфекционные причины панuveита (туберкулез, токсоплазмоз, грибковая и вирусная инфекция).

В патогенезе НИУ ведущую роль играют иммунные механизмы, запускаемые различными экзогенными (общие инфекции, токсины, лекарства, травма глазного яблока и др.) и эндогенными (система комплемента и др.) факторами [8, 9]. Важными факторами иммунопатогенеза являются генетическая предрасположенность, связанная с антигенами главного комплекса гистосовместимости человека (HLA, Human Leukocyte Antigens) I класса при переднем увеите и класса II, при заднем увеите, механизмы «молекулярной мимикрии», повреждение системы «иммунной привилегированности» глаза, что в итоге приводит к патологической активации врожденного и приобретенного иммунитета (Th1 и Th17 типов). В результате отмечается диффузная (при негранулематозном типе) или очаговая (при гранулематозном типе) инфильтрация внутренних оболочек глаза активированными иммунными клетками (макрофаги, лимфоциты и плазматические клетки) с последующей деструкцией ткани и развитием в исходе фиброза, неоваскуляризации, атрофии.

Общие принципы терапии увеитов у больных ИВРЗ

Для повышения эффективности терапии увеита у пациентов с ИВРЗ перед началом лечения необходимо исключить другие вероятные причины внутриглазного воспаления, прежде всего инфекции и опухоли. В случае выявления бактериальной или вирусной инфекции всем пациентам перед назначением активной системной противовоспалительной терапии рекомендовано проведение курсового лечения антибактериальными или противовирусными препаратами [1, 6]. Локальная терапия увеита детально рассмотрена в Российских рекомендациях [1]. Рекомендации, касающиеся применения системной противовоспалительной терапии суммированы в табл. 2.

По данным когортного исследования по изучению эффективности системной иммуносупрессивной терапии заболеваний глаз SITE (Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases) применение метотрексата (МТ), азатиоприна (АЗА), микофенолата мофетила (ММФ), циклоспорина (ЦсА) и циклофосфамида (ЦФ) в течение года позволяет добиться как минимум 50% улучшения [15]. В рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) была показана хорошая эффективность ЦсА (5–10 мг/кг/сут) в комбинации с ГК (1 мг/кг/сут). У 60% пациентов отмечено отчетливое уменьшение выраженности воспаления, числа повторных рецидивов отмечалось через несколько недель после начала лечения. Выраженность эффекта была выше у пациентов, принимавших более высокие дозы препарата при более медленном снижении дозы [16]. Такролимус (0,05 мг/кг/сут)

¹34A Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

²14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow 105064

³8, Trubetskaya St., Build 2 Moscow 119991

Контакты: Лисицына Татьяна Андреевна;
talitsyna@rambler.ru
Contact: Lisitsyna Tatiana: **talitsyna@rambler.ru**

Поступила: 14.05.2020

Таблица 1. Частота и типы увеитов при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях [6].

Заболевание	Частота увеита	Тип увеита
Синдром Фогта–Коянаги–Харада	100%	Двусторонний гранулематозный панувеит, иридоциклит
ТИНУ	100%	Двусторонний негранулематозный передний увеит
Болезнь Бехчета	Более 50%	Обычно двусторонний ХЗУ или ХГУ
Спондилоартриты:		
– анкилозирующий спондилит	25–40%	Обычно ОПУ
– ассоциированные с ВЗК	10–36%	Обычно ОПУ, хориоретинит
– псориатический артрит	25%	ОПУ или ХПУ
– реактивные артриты	25%	Обычно ОПУ
Синдром Когана	30% (для иридоциклита)	Обычно передний
АНЦА-ассоциированные системные васкулиты	Чаще при ГПА (10–20%)	Часто гранулематозный ХПУ, может быть срединный и задний увеит, ретиноваскулит, хориоретинит
Узелковый полиартериит	Нет данных	Обычно задний увеит
Болезнь Kawasaki	Более 80%	Передний увеит
Гипокплементемический уртикарный васкулит (анти-C1q-васкулит)	30%	Двусторонний ХПУ
Ювенильный идиопатический артрит	10–30%, чаще при олигоартикулярном варианте	ХПУ или ОПУ
Ревматоидный артрит	Единичные случаи	Передний негранулематозный увеит в 50% как осложнение склерита
Синдром Стилла взрослых	Не часто	Обычно гранулематозный иридоциклит
Аутовоспалительные синдромы:		
– CINCA/NOMID	Нет данных	Передний (50%) и задний (20%) увеит
– Макл-Уэлса (MWS)	Нет данных	Передний увеит
– TRAPS	Нет данных	Передний увеит
– Блау	60–80%	Двусторонний гранулематозный панувеит
Системный саркоидоз	10–20%	Обычно гранулематозный ОПУ
Системная красная волчанка	10% (имеют симптомы)/ 29% (по данным флуоресцентной ангиографии)	Обычно задний увеит
ВЗК без артрита	2,5% – болезнь Крона 5–12% – ЯК	Обычно двусторонний передний, реже задний увеит
Болезнь Шегрена	редко	Двусторонний ХПУ или ХЗУ
Системная склеродермия	Единичные случаи у взрослых	Передний увеит
Эссенциальная смешанная криоглобулинемия	Нет данных	Двусторонний ХПУ
Рецидивирующий полихондрит	Редко	Как правило, негранулематозный увеит с гипопионом или без него

Примечание: ОПУ – острый передний увеит, ХПУ – хронический передний увеит, ХЗУ – хронический задний увеит, ХГУ – хронический генерализованный увеит, ТИНУ – тубулоинтерстициальный нефрит с увеитом, ВЗК – воспалительные заболевания кишечника, ЯК – язвенный колит. CINCA/NOMID: C — Chronic, I — Infantile, N — Neurological, C — Cutaneous, A — Arthritic / N — Neonatal, O — Onset, M — Multisystem, I — Inflammatory, D — Disease; TRAPS – Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome.

для контроля симптомов увеита используется реже, но его назначение оправдано у пациентов, резистентных к ЦС и при развитии нефротоксического эффекта ЦС. Имеются данные об эффективности при НИУ интравитреального введения такролимуса и лучшем профиле безопасности нового ингибитора кальциневрина воклоспорина [17]. В последние годы в качестве эффективного препарата в лечении рефрактерных форм переднего НИУ предложено использовать сиролимус (рапамицин) в виде внутривенных и субконъюнктивных инъекций [14].

В случаях недостаточной эффективности или плохой переносимости ГК и стандартных противовоспалительных (иммуноупрессивных) препаратов в терапии НИУ используются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [10–14]. Наиболее эффективны при аутоиммунных увеитах моноклональные антитела (мАТ) к фактору некроза опухоли (ФНО)-α [18], однако только адалимумаб официально одобрен в США (Food and Drug Administration) и Европе (European Medicines Evaluation Agency) для лечения неинфекционного промежуточного,

Таблица 2. Применение ГИБП, ингибиторов Янус киназы и препаратов интерферонов при увеитах у пациентов с ИВЗ [10-14].

Препараты	Анатомическая локализация глазного воспаления	Иммуновоспалительные заболевания	Уровень убедительности рекомендации*
Генно-инженерные биологические препараты			
Ингибиторы ФНО-α			
– инфликсимаб	Передний, срединный, задний, генерализованный увеит	ББ, СС, ФКХ НИУ в педиатрии (ЮИА, ББ, СС, ФКХ)	В С
– адалимумаб		ББ, СС, ЮИА, ТИНУ, ФКХ, идиопатический НИУ, HLA-B27-ассоциированный увеит	А
– голимумаб		СпА, ЮИА, HLA-B27-ассоциированный увеит СС	С
– этанерцепт		СпА, ВЗК, ЮИА, РА	В
– цертолизумаб			Д
Ингибиторы ИЛ-1:			
– анакинра/ канакинумаб	Передний, срединный, задний, генерализованный увеит	ББ, АВС	С
– гевокизумаб	Задний увеит, панувеит и/ или ретиноваскулит	ББ	С
Ингибиторы ИЛ-6:			
– тоцилизумаб	Передний, срединный, задний, генерализованный увеит, ретиноваскулит	ЮИА, РА, болезнь Стилла, СВ, ББ	С
– сарилумаб			Д
Ингибиторы ИЛ-17:			
– секукинумаб	Срединный, задний, генерализованный увеит	НИУ, не ассоциирующиеся с ИВЗ	В
Ингибиторы ИЛ-12/ 23			
– устекинумаб	Передний, срединный, задний, генерализованный увеит	ПсА, ББ	В
мАТ к CD20 В-лимфоцитов			
– ритуксимаб	Передний, задний увеит, ретиноваскулит	ББ, СВ, СКВ, РА, ЮИА	С
Ингибиторы Янус-киназ			
– тофацитиниб	Передний, срединный, задний, генерализованный увеит	РА, ВЗК	В
Препараты интерферона			
ИФН α-2a, 2b	Передний, срединный, задний, генерализованный увеит, ретиноваскулит	ББ, ФКХ, идиопатический увеит	В
ИФН β	Срединный увеит	Рассеянный склероз, идиопатический увеит	С

Примечание: АВС – аутовоспалительные синдромы, ББ – болезнь Бехчета, ВЗК – воспалительные заболевания кишечника, ИВЗ – иммуновоспалительные заболевания, ИЛ – интерлейкин, ИФН – интерферон, НИУ – неинфекционный увеит, ПсА – псориатический артрит, РА – ревматоидный артрит, СпА – спондилоартриты, СВ – системный васкулит, СС – системный саркоидоз, СКВ – системная красная волчанка, ТИНУ – тубулоинтерстициальный нефрит с увеитом, ФКХ – синдром Фогта–Коянаги–Харада, ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; * – уровень убедительности рекомендации (А, В, С, D) согласно руководству международной группы FOCUS (Fundamentals of Care for Uveitis International Consensus Group).

заднего и генерализованного увеита [19]. Гораздо менее эффективным считается ЭТЦ, на фоне лечения которым у пациентов с ИВЗ возможно развитие увеита. [18]. Имеются данные об эффективности голимумаба при рефрактерном увеите у больных СпА, ЮИА, HLA-B27-ассоциированном увеите. Использование анти-В клеточного препарата ритуксимаба (РТМ) целесообразно в случае тяжелого увеита

у пациентов с ревматоидным артритом (РА), гранулематозом с полиангиитом (ГПА) и болезнью Бехчета (ББ) [20–22]. В последние годы показана эффективность мАТ к рецепторам ИЛ-6 – тоцилизумаба (ТЦЗ) и сарилумаба для лечения НИУ [23]. Многоцентровое РКИ STOP-Uveitis 2 фазы, в котором ТЦЗ назначался в дозах 4 и 8 мг/кг внутривенно ежемесячно в течение 6 мес, продемонстрировало хорошую

эффективность препарата в отношении остроты зрения и прозрачности стекловидного тела у пациентов с НИУ [24]. В РКИ SATURN 2 фазы у пациентов с НИУ отмечена значимая эффективность сарилумаба в дозе 200 мг подкожно каждые 2 нед по сравнению с плацебо (ПЛ) в отношении улучшения остроты зрения, прозрачности стекловидного тела и уменьшения макулярного отека [25]. В серии исследования 3 фазы SHIELD (n=118), INSURE (n=31), ENDURE (n=125) не выявлено различий по влиянию МАТ к ИЛ-17 А (секукинумаб) на частоту обострений увеита и прозрачность стекловидного тела по сравнению с плацебо [26].

Хирургическое лечение при увеитах допустимо только в исключительных случаях и направлено на коррекцию осложнений увеита: катаракта, вторичная глаукома, фиброз стекловидного тела, отслойка сетчатки и др. Плановое хирургическое вмешательство должно проводиться на фоне фармакологической ремиссии увеита, продолжающейся не менее 3–4 мес [1].

Клинические проявления и терапия увеитов при отдельных ИВЗ

Спондилоартриты

К СпА относят аксиальный СпА (аксСпА), включающий анкилозирующий спондилит (АС) и нерентгенологический аксСпА (нр-аксСпА), ПсА, реактивные артриты (РеА), артриты при ВЗК и недифференцированные СпА [27, 28]. Перенесенный, или текущий, активный увеит, подтвержденный офтальмологом, относится к числу классификационных критериев ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society), используемых для диагностики аксСпА и периферического СпА [29–31]. Увеит, ассоциирующийся со СпА, классифицируется как HLA-B27-позитивный увеит. ОПУ — наиболее частая форма внутриглазного воспаления, в 50% случаев ассоциирующаяся с HLA-B27 [32, 33]. ОПУ выявляется у 1% людей, позитивных по HLA-B27, в то время как в общей популяции — у 0,2%. ОПУ в 2–5 раз чаще развивается у мужчин, чем у женщин. Чаще ОПУ встречается у пациентов с АС (у 25–40%), реже при ПсА и РеА (у 25%), артритах, ассоциированных с ВЗК (10–36%). Около 90% пациентов с АС и ОПУ позитивны по HLA-B27 [32, 33]. Клинически ОПУ проявляется односторонним внезапным покраснением, болью в глазу, нарушением остроты зрения, светобоязнью, слезотечением, часто самопроизвольно купирующимся или рецидивирующим. Со временем поражается и контралатеральный глаз. У 80% пациентов с ОПУ поражаются оба глаза, но не одновременно. Женщины более склонны к развитию двустороннего поражения глаз. Около 50% всех случаев рецидивирующего одностороннего увеита ассоциируется со СпА. Другие симптомы СпА обычно предшествуют увеиту, однако у 11,4–26,4% пациентов СпА может дебютировать с увеита. Так же, как и при артритах, ассоциированных с ВЗК, кишечные симптомы чаще предшествуют глазным, но увеит может наблюдаться и в дебюте заболевания, либо появиться в течение первых лет болезни независимо от кишечных симптомов. При ПсА конъюнктивит встречается чаще (у 20%), чем типичный односторонний рецидивирующий ОПУ (7–10%). По сравнению с АС увеит у больных ПсА чаще бывает двусторонним и хроническим. Потенциальными предикторами увеита у больных ПсА являются двусторонний сакроилеит, HLA-DR13 и синдесмофиты. Конъюнктивит развивается у 30–60% больных РеА, реже встречаются кератит и иридоциклит. У пациентов

с артритами при ВЗК чаще выявляют эписклерит (до 29%) и склерит (18%), задний увеит (у 20%) у пациентов с СпА. До 10% больных ВЗК имеют хориоретинит и ретиноваскулит.

Терапевтическая тактика в отношении увеита у больных СпА и изолированного HLA-B27-ассоциированного увеита зависит от выраженности внутриглазного воспаления. В некоторых случаях бывает достаточно локального использования ГК в виде капель, однако часто требуется периферическое введение ГК и назначение высоких доз ГК внутрь (до 60 мг/сут в пересчете на преднизолон). В ряде случаев отмечается уменьшение внутриглазного воспаления на фоне системного применения НПВП, но более эффективным для предотвращения рецидивов считается сульфасалазин. В последние годы появляется все больше доказательств эффективности ингибиторов ФНО- α в отношении подавления развития увеита [34]. При отсутствии эффекта или недостаточная эффективность одного ингибитора ФНО- α , возможно «переключение» на другой ингибитор ФНО- α . Описаны позитивные результаты применения ингибиторов ИЛ12/23 (устекинумаб) у больных ПсА [35].

Системные васкулиты

Системные васкулиты — гетерогенная группа заболеваний, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а клинические проявления зависят от типа, калибра, локализации пораженных сосудов и активности системного воспаления [36, 37]. Поражение глаз может встречаться при ББ, АНЦА-ассоциированных васкулитах: ГПА, эозинофильном гранулематозе с полиангиитом (ЭГПА), микроскопическом полиангиите (МПА), узелковом полиартериите (УП), болезни Kawasaki и редком гипокмплементамициемическом уртикарном васкулите (анти-C1q-васкулит). Офтальмологические проявления при системных васкулитах представлены в основном конъюнктивитом, склеритом, эписклеритом, периферическим язвенным кератитом (ПЯК) и увеитом [38]. Так, у 28–87% больных ГПА и ЭГПА наблюдается гранулематозное поражение орбиты, у 10–20% — гранулематозный передний увеит, у 5–12% — задний увеит с кровоизлияниями в сетчатку. У больных с МПА чаще выявляют склерит и эписклерит. Около 20% пациентов с УП имеют ПЯК, мультифокальный ретиноваскулит и передний увеит.

ББ представляет собой системный васкулит неизвестной этиологии, характеризующийся поражением сосудов любого типа и калибра, проявляющийся рецидивами язвенного процесса в ротовой полости и на гениталиях, поражением глаз, суставов, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы и других органов [39, 40]. Поражение глаз встречается у 50–80% пациентов и наряду с поражением центральной нервной системы является наиболее тяжелой патологией, развивающейся при этом заболевании [41]. В большинстве случаев глаза вовлекаются в первые 2 года болезни, а через 5 лет риск развития увеита снижается. В 10–20% случаев ББ дебютирует с увеита, обычно (83–95%) поражение глаз встречается у молодых мужчин. У пациентов с ББ наиболее часто выявляют хронический или рецидивирующий негранулематозный, задний или генерализованный (в 40–60%) двусторонний (78–95%) увеит и окклюзирующий ретиноваскулит. Задний увеит часто протекает бессимптомно, обычно не сопровождается болью. При вовлечении в воспалительный процесс заднего полюса глаза и/или зрительного нерва пациенты

могут предъявлять жалобы на снижение остроты зрения, искажение линий и др. Ретиноваскулит характеризуется окклюзирующим васкулитом заднего полюса глаза с вовлечением мелких и среднего калибра артерий и вен. Поражение заднего сегмента глаза характеризуется также клеточной инфильтрацией стекловидного тела, отеком макулы и диска зрительного нерва. Следствием воспаления сосудов сетчатки могут быть острый перифлебит и облитерирующий тромбоангиит с возможным кровоизлиянием в сетчатку и стекловидное тело. Отек сетчатки является следствием рецидивирующей воспалительной активности, но потеря зрения часто связана с атрофией сетчатки. Для диагностики ретиноваскулита, особенно в случае нормальной флуоресцентной ангиография. Основными осложнениями заднего увеита у больных ББ являются неоваскуляризация, отслойка сетчатки, катаракта и вторичная глаукома. Гипопион встречается у 20–30% больных ББ и часто сочетается с тяжелым поражением сетчатки. При этом у половины пациентов с передним увеитом выявляется атрофия зрительного нерва или другие более редкие осложнения (передние и задние синехии, вторичная глаукома, катаракта и макулярный отек). Редким проявлением поражения переднего отдела глаза у больных ББ являются конъюнктивит, синдром сухого глаза, эписклерит, склерит, кератит, поражение век и экстраокулярных мышц. Согласно рекомендациям EULAR (European League Against Rheumatism), все пациенты с ББ и воспалительным поражением глаз, затрагивающим задний сегмент глаза, должны получать противовоспалительные препараты, такие как АЗА, ЦсА, ИФН- α или ингибиторы ФНО- α [42–44]. Системное применение ГК возможно только в комбинации с АЗА или другим иммуносупрессантом. Пациентам с первичным или повторным эпизодом острого заднего/генерализованного увеита, угрожающего потерей зрения, рекомендуются высокие дозы ГК, ингибиторы ФНО- α (например, инфликсимаб – ИНФ) или ИФН- α . Дополнительно к системному лечению возможно назначение интравитреальных инъекций ГК у пациентов с односторонним обострением увеита. Единственным ингибитором ФНО- α , официально зарегистрированным для лечения, является АДА. Получены предварительные данные, касающиеся применения других ГИБП, таких как ингибиторы ИЛ1 (анакинра и канакинумаб) [45, 46], ИЛ6 (тоцилизумаб) [24], ИЛ12/23 (устекинумаб) [47] в лечении рефрактерных форм увеита при ББ. В то же время МАТ к ИЛ1 β (гевокизумаб) [48], а также МАТ к ИЛ17 А (секукинумаб) [26] оказались не эффективны у этой категории больных. При СВ имеются данные об успешном применении высоких доз ГК, ЦФ, АЗА, а также РТМ [38].

Ревматоидный артрит

Ревматоидный артрит (РА) является частым и одним из наиболее тяжелых ИВЗ человека, что определяет большое медицинское и социально-экономическое значение этой патологии. [49]. Около 16% пациентов с РА имеют поражение глаз, считающееся внесуставным проявлением заболевания, представленное в основном склеритом и ПЯК. Ретиноваскулит и хориоидит относятся к редким проявлениям РА [31]. Благоприятный исход поражения глаз у больных РА связан с адекватным применением БПВП, в первую очередь МТ. Однако более быстрый и стойкий эффект при поражении глаз у больных РА отмечается при использовании ГИБП [31].

Ювенильный идиопатический артрит

Термином ЮИА объединяют все хронические воспалительные заболевания суставов у детей неустановленной причины, длительностью более 6 нед, возникшие в возрасте до 16 лет [50]. ЮИА – наиболее частое хроническое иммуновоспалительное ревматическое заболевание детского возраста и одновременно ведущее системное заболевание, ассоциирующееся с увеитами у детей. Увеит является основным внесуставным проявлением ЮИА и развивается у 10–30% пациентов [51]. Наиболее часто увеит возникает у пациентов с олигоартритом (артрит с поражением 1–4 суставов), позитивных по антинуклеарным антителам (АНА), преимущественно в возрасте до 6 лет, одновременно или в первые 4–6 лет после манифестации начала заболевания. Для ЮИА характерно развитие переднего увеита – ирита или иридоциклита (95%), реже заболевание протекает по типу периферического (4%) или панuveита (1%). В 78–85% случаев поражаются оба глаза, а увеит имеет хроническое течение. Для подавления воспаления используют в первую очередь ГК локально и при тяжелом течении увеита – системно. Препаратом выбора для лечения ЮИА-ассоциированных увеитов является МТ [52, 53]. В случае недостаточной эффективности МТ, наблюдаемой у 20–30% пациентов с ЮИА-ассоциированных увеитов, рекомендуется применяются ГИБП, в первую очередь АДА или голимумаб [53–55]. Блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов – абатацепт (АБЦ), рекомендуется пациентам, имеющим противопоказания для назначения ингибиторов ФНО- α . При увеите, рефрактерном к лечению МАТ к ФНО- α и АБЦ, могут использоваться РТМ или ингибиторы ИЛ-6 [55].

Системная красная волчанка

СКВ – системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [56, 57]. Поражение глаз как проявление основного заболевания выявляется у 25–50% пациентов с СКВ [58]. При СКВ описаны следующие варианты поражения глаз: ретиноваскулит, хориоидит, оптический неврит, синдром Девика (демиелинизирующий оптикомиелит), сухой кератоконъюнктивит в рамках сопутствующего синдрома Шегрена, эписклерит, склерит, кровоизлияния на сетчатку, микроаневризмы и др. Ретиноваскулит может привести к потере зрения и является важным маркером активности заболевания. Антифосфолипидные антитела (аФЛ), часто выявляемые при СКВ, играют патофизиологическую роль при СКВ-ретиноваскулите, повышая риск развития вазо-окклюзионной ретинопатии и окклюзий крупных сосудов. На фоне системной терапии ГК у 11–29% пациентов развивается заднекапсулярная катаракта, у 3–13% – глаукома. У 2–20% пациентов с СКВ, принимающих аминохинолиновые препараты, развивается ретинопатия с изменениями пигментации сетчатки и дефектами в полях зрения. Увеит при СКВ встречается редко, чаще в виде заднего увеита. Для контролирования симптомов переднего увеита, склерита, эписклерита при СКВ может быть достаточно применение местных ГК. В случае тяжелого поражения сетчатки (ретиноваскулит, хориоидит), оптического неврита, демиелинизирующего оптикомиелита показана активная иммуносупрессивная терапия СКВ высокими дозами ГК (в том числе пульс-терапия), а также ЦФ, ММФ, АЗА,

анти-В-клеточная терапия ритуксимабом и белимумабом (человеческие мАТ к BAFF (B cell-activating factor)). Для лечения вазоокклюзионной ретинопатии у больных СКВ со вторичным антифосфолипидным синдромом, применяются антикоагулянты и антиагреганты.

Аутовоспалительные синдромы

Аутовоспалительные заболевания / синдромы человека (Human Autoinflammatory Disease) – ABC/HAIDS – гетерогенная группа редких генетически детерминированных, наследственно обусловленных состояний, характеризующихся периодическими приступами воспаления и манифестирующих лихорадкой и клинической симптоматикой, имитирующей ревматическую при отсутствии аутоиммунных или инфекционных причин [59–61]. Большинство заболеваний, относимых сейчас к аутовоспалительным, имеют наследственное моногенное происхождение. Поражение глаз по типу увеита характерно, прежде всего, для таких криопирин-ассоциированных периодических синдромов (Cryopyrin Associated Periodic Syndromes – CAPS) как синдром CINCA/NOMID (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease) и синдром Макл–Уэлса (Muckle–Wells Syndrome). Офтальмологические проявления синдрома CINCA/NOMID включают конъюнктивит, передний (50%) или задний (20%) увеит, атрофию зрительного нерва, приводящую к снижению зрения у 25% и слепоте у половины пациентов. У больных с синдромом Макл–Уэлса поражение глаз проявляется конъюнктивитом, эписклеритом или иридоциклитом. Офтальмологические проявления по типу конъюнктивита, периорбитального отека, реже переднего увеита, описаны при синдроме TRAPS (TNF-receptor associated periodic syndrome). Использование ингибиторов ИЛ-1 (анакина и канакинумаба) способствует быстрому регрессу симптомов и поддержанию ремиссии заболевания. Поражение глаз описано при синдроме Блау (Blau Syndrome), характеризующегося триадой в виде гранулематозного полиартрита, дерматита и увеита [45]. Увеит

(как правило, двусторонний), проявляется гранулематозным иридоциклитом в сочетании с задним увеитом с последующей эволюцией в тяжелый пануеит с мультифокальным хориоидитом. Часто в патологический процесс вовлекается стекловидное тело, витреит может сохраняться в течение длительного времени. У трети пациентов развиваются осложнения в виде лентовидной дегенерации роговицы, глаукомы, катаракты, атрофии зрительного нерва, отека макулы, отслойки сетчатки. Лечение синдрома Блау не разработано. Применяются ГК, при резистентности к ГК, МТ. В последние годы накапливаются данные об использовании ГИБП, прежде всего ингибиторов ФНО- α и ИЛ-1, в частности канакинумаба [62].

Заключение

Увеит – тяжелое проявление ИВРЗ, который в случае поздней диагностики и терапии становится одной из основных причин слепоты. Мультидисциплинарный подход имеет решающее значение для оптимального ведения больных ИВРЗ с увеитом. Несмотря на разработанные к настоящему времени алгоритмы диагностики и терапии больных ИВРЗ с увеитами, каждый пациент индивидуален и требует персонализированного подхода. Дальнейшее изучение патогенеза увеитов позволит определить новые терапевтические мишени для лечения этой патологии.

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 выполнена в рамках научной темы рег. № НИОКТР АААА-А19-119021190151-3.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Неинфекционные увеиты. Клинические рекомендации ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов», ООО «Общество офтальмологов России», 2019 г. <http://avo-portal.ru/doc/fkr/development/item/343-neinfektsionnye-uveity>; <https://oor.ru/vracham/klek/proekt-klinicheskikh-rekomendatsiy-neinfektsionnye-uveity-dlya-obsuzhdeniya/> [Non-infectious uveitis. Clinical guidelines LLC “Association of Ophthalmologists”, LLC “Society of Ophthalmologists of Russia” 2019 г. <http://avo-portal.ru/doc/fkr/development/item/343-neinfektsionnye-uveity>; <https://oor.ru/vracham/klek/proekt-klinicheskikh-rekomendatsiy-neinfektsionnye-uveity-dlya-obsuzhdeniya/> (in Russ)]
2. Rosenbaum JT, Bodaghi B, Couto C, Zierhut M, Acharya N, Pavesio C, Tay-Kearney ML, Neri P, Douglas K, Pathai S, Song AP, Kron M, Foster CS. New observations and emerging ideas in diagnosis and management of non-infectious uveitis: A review. *Semin Arthritis Rheum* 2019; 49(3): 438–445 doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.06.004
3. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005; 140(3): 509–16. doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.057
4. Deschenes J, Murray P, Rao N, Nussenblatt R. International Uveitis Study Group (IUSG) Clinical Classification of Uveitis. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2008; 16(1-2): 1–2. doi:10.1080/09273940801899822
5. Tsiroki T, Dastiridou A, Symeonidis C, et al. A Focus on the Epidemiology of Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018; 26 (1): 2–16. doi:10.1080/09273948.2016.1196713
6. Chora I, Borges T, Dias C, Ourique C, Vilaça J, et al. Clinical Management of Uveitis in Systemic Rheumatic Autoimmune Diseases in Adults. *Autoimmun Infect Dis*. 2015; 1 (1): doi <http://dx.doi.org/10.16966/2470-1025.104>
7. Juanola X, Loza Santamaria E, Cordero-Coma M. Sentinel Working Group. Description and prevalence of spondyloarthritis in patients with anterior uveitis: the SENTINEL Interdisciplinary Collaborative Project. *Ophthalmology*. 2016; 123: 1632–6 <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.03.010>
8. Forrester JV, Kuffova L, Dick AD. Autoimmunity, Autoinflammation, and Infection in Uveitis. *Am J Ophthalmology*. 2018; 189: 77–85. doi:10.1016/j.ajo.2018.02.019
9. Zhong Z, Su G, Kijlstra A, Yang P. Activation of the interleukin-23/interleukin-17 signalling pathway in autoimmune uveitis. *Prog Retin Eye Res*. 2020; 100866. doi:10.1016/j.preteyeres.2020.100866
10. Dick AD, Rosenbaum JT, Al-Dhibi HA, et al. Guidance on Noncorticosteroid Systemic Immunomodulatory Therapy in Noninfectious Uveitis: Fundamentals Of Care for Uveitis

- (FOCUS) Initiative. *Ophthalmology*. 2018; 125 (5): 757–773. doi:10.1016/j.ophtha.2017.11.017
11. Valenzuela RA, Flores I, Urrutia B, et al. New Pharmacological Strategies for the Treatment of Non-Infectious Uveitis. A Minireview. *Front Pharmacol*. 2020;11:655. Published 2020 May 8. doi:10.3389/fphar.2020.00655
 12. Choi J, Hawley DP, Ashworth J, Edelsten C, Bossuyt ASAM. An update on the modern management of paediatric uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(12):1685–1689. doi:10.1136/bjophthalmol-2019-314212
 13. Touhami S, Diwo E, Sève P, et al. Expert opinion on the use of biological therapy in non-infectious uveitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2019;19(5):477–490. doi:10.1080/14712598.2019.1595578
 14. Hassan M, Karkhur S, Bae JH, Halim MS, Ormaechea MS, Onghanseng N, Nguyen NV, Afridi R, Sepah YJ, Do DV, Nguyen QD. New therapies in development for the management of non-infectious uveitis: A review. *Clin. Experiment. Ophthalmol*. 2019; 47: 396–417. doi: 10.1111/ceo.13511
 15. Kempen JH, Daniel E, Gangaputra S, Dreger K, Jabs DA, et al. Methods for identifying long-term adverse effects of treatment in patients with eye diseases: the Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases (SITE) Cohort Study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2008; 15 (1): 47–55 doi: 10.1080/09286580701585892
 16. Larson T, Nussenblatt RB, Sen HN. Emerging drugs for uveitis. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2011; 16 (2): 309–322. doi: 10.1517/14728214.2011.537824.
 17. Schultz C. Voclosporin as a treatment for noninfectious uveitis. *Ophthalmol Eye Dis*. 2013; 5: 5–10. doi: 10.4137/OED.S7995
 18. Leal I, Rodrigues FB, Sousa DC, et al. Anti-TNF Drugs for Chronic Uveitis in Adults—A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:104. doi:10.3389/fmed.2019.00104
 19. Ming S, Xie K, He H, Li Y, Lei B. Efficacy and safety of adalimumab in the treatment of non-infectious uveitis: a meta-analysis and systematic review. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:2005–2016. doi:10.2147/DDDT.S160431
 20. Thomas AS. Biologics for the treatment of noninfectious uveitis: current concepts and emerging therapeutics. *Curr Opin Ophthalmol*. 2019;30(3):138–150. doi:10.1097/ICU.0000000000000562
 21. Ahmed A, Foster CS. Cyclophosphamide or Rituximab Treatment of Scleritis and Uveitis for Patients with Granulomatosis with Polyangiitis. *Ophthalmic Res*. 2019;61(1):44–50. doi:10.1159/000486791
 22. Urruticoechea-Arana A, Cobo-Ibáñez T, Villaverde-García V, et al. Efficacy and safety of biological therapy compared to synthetic immunomodulatory drugs or placebo in the treatment of Behçet's disease associated uveitis: a systematic review. *Rheumatol Int*. 2019;39(1):47–58. doi:10.1007/s00296-018-4193-z
 23. Karkhur S, Hasanreisoglu M, Vigil E, et al. Interleukin-6 inhibition in the management of non-infectious uveitis and beyond. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2019;9(1):17. doi:10.1186/s12348-019-0182-y
 24. Sepah YJ, Sadiq MA, Chu DS, et al. Primary (Month-6) Outcomes of the STOP-Uveitis Study: Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of Tocilizumab in Patients With Noninfectious Uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2017;183:71–80. doi:10.1016/j.ajo.2017.08.019
 25. Heissigerová J, Callanan D, de Smet MD, et al. Efficacy and Safety of Sarilumab for the Treatment of Posterior Segment Noninfectious Uveitis (SARIL-NIU): The Phase 2 SATURN Study. *Ophthalmology*. 2019;126(3):428–437. doi:10.1016/j.ophtha.2018.09.044
 26. Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, Zierhut M, Liew SHM, Bezlyak V, Androudi S. Secukinumab in the Treatment of Noninfectious Uveitis: Results of Three Randomized, Controlled Clinical Trials. *Ophthalmology*. 2013; 120: 777–787 <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.09.040>
 27. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017;390(10089):73–84. doi:10.1016/S0140-6736(16)31591-4
 28. Molto A, Sieper J. Peripheral spondyloarthritis: Concept, diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(3):357–368. doi:10.1016/j.berh.2019.02.010
 29. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, et al. The development of assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 777–83. doi: 10.1136/ard.2009.108233 5
 30. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 201; 70 (1): 25–31. doi: 10.1136/ard.2010.133645
 31. Murray PI, Rauz S. The eye and inflammatory rheumatic diseases: The eye and rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(5):802–825. doi:10.1016/j.berh.2016.10.007
 32. Годзенко АА, Бочкова АГ, Румянцева ОА и др. Течение и исходы увеита у больных анкилозирующим спондилитом. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(5):520–525 [Godzenko AA, Bochkova AG, Rumyantseva OA, et al. Progression and outcomes of uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014; 52(5): 520–525. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-520-525.
 33. Sharma SM, Jackson D. Uveitis and spondyloarthropathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(6):846–862. doi:10.1016/j.berh.2018.08.002
 34. Mitulescu TC, Trandafir M, Dimăncescu MG, et al. Advances in the treatment of uveitis in patients with spondyloarthritis – is it the time for biologic therapy? *Rom J Ophthalmol*. 2018;62(2):114–122
 35. Mugheddu C, Atzori L, Del Piano M, et al. Successful ustekinumab treatment of noninfectious uveitis and concomitant severe psoriatic arthritis and plaque psoriasis. *Dermatol Ther*. 2017; 30(5): e12527. doi: 10.1111/dth.12527
 36. Бекетова ТВ. Системные васкулиты. Российские клинические рекомендации. *Ревматология*. под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. С.180–205. (Beketova TV. Systemic vasculitis. Russian clinical guidelines. *Rheumatology*. ed. E.L. Nasonov. M.: GEOTAR-Media, 2017. C.180–205. (in Russ))
 37. Watts RA, Robson J. Introduction, epidemiology and classification of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(1):3–20. doi:10.1016/j.berh.2018.10.003
 38. Tugal-Tutkun I. Systemic vasculitis and the eye. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(1):24–32. doi:10.1097/BOR.0000000000000345
 39. Лисицына ТА, Алекберова ЗС, Голоева РГ, Давыдова ГА. Болезнь Бехчета: клинические проявления, современные принципы диагностики и терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2019; 57(5): 553–563. [Lisitsyna TA, Alekberova ZS, Goloeva RG, Davydova GA. Behçet's disease: clinical manifestations, current principles of diagnosis and therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019; 57(5): 553–563 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-553-563
 40. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behçet syndrome: a contemporary view [published correction appears in *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Jan 24;14 (2):119]. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(2):107–119. doi:10.1038/nrrheum.2017.208
 41. Ksiai I, Abroug N, Kechida M, et al. Eye and Behçet's disease. *J Fr Ophthalmol*. 2019;42(4):e133–e146. doi:10.1016/j.jfo.2019.02.002
 42. Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):808–818. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213225
 43. Лисицына ТА, Алекберова ЗС, Голоева РГ. Новые рекомендации по ведению пациентов с болезнью/синдромом Бехчета (EULAR, 2018). *Научно-практическая ревматология*. 2019; 57(2):133–141. [Lisitsyna TA,

- Alekberova ZS, Goloeva RG. New guidelines for the management of patients with Behcet's disease/syndrome (EULAR, 2018). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019; 57(2):133-141 (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2019-133-141
44. Uke P, Gorodkin R, Beare N. Biologic therapy for Behcet's uveitis: a systematic review. Br J Ophthalmol. 2020;104(8):1045-1051. doi:10.1136/bjophthalmol-2019-314154
 45. Botsios C, Sfriso P, Furlan A, Punzi L, Dinarello CA. Resistant Behcet disease responsive to anakinra. Ann Intern Med. 2008; 149(4):284-286. doi: 10.7326/0003-4819-149-4-200808190-00018
 46. Ugurlu S, Ucar D, Seyahi E, Hatemi G, Yurdakul S. Canakinumab in a patient with juvenile Behcet's syndrome with refractory eye disease. Ann Rheum Dis. 2012; 71(9): 1589-1591. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201383
 47. Lopalco G, Fabiani C, Venerito V, Lapadula G, Iannone F, Cantarini L. Ustekinumab efficacy and safety in mucocutaneous multi-refractory Behcet's disease. Clin Exp Rheumatol. 2017; 35(6 suppl 108):130-131
 48. Tugal-Tutkun I, Pavesio C, De Cordoue A, et al. Use of gevokizumab in patients with Behcet's disease uveitis: an international, randomized, double-masked, placebo-controlled study and open-label extension study. Ocul Immunol Inflamm. 2018; 25:1-11. doi: 10.1080/09273948.2017.1421233
 49. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2016;388(10055):2023-38. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
 50. Prakkon B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. Lancet. 2011;377(9783):2138-2149. doi:10.1016/S0140-6736(11)60244-4
 51. Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. Clin Immunol. 2020;211:108322. doi:10.1016/j.clim.2019.108322
 52. Ferrara G, Mastrangelo G, Barone P, et al. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting. Pediatr Rheumatol Online J. 2018;16(1):46. doi:10.1186/s12969-018-0255-8
 53. Constantin T, Foeldvari I, Anton J, et al. Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative. Ann Rheum Dis. 2018;77(8):1107-1117. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213131
 54. Катаргина ЛА, Бржеский ВВ, Гусева МР, Денисова ЕВ, Дроздова ЕА, Жукова ОВ, Никишина ИП, Старикова АВ. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика и лечение увеитов, ассоциированных с ювенильным идиопатическим артритом». Российская педиатрическая офтальмология. 2016; 11 (2): 102-111 [Katargina LA, Brzhesky BB, Guseva MR, Denisova EV, Drozdova EA, Zhukova OV, Nikishina IP, Starikova AV. The federal clinical guidelines on «The diagnostics and treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis» Russian Pediatric Ophthalmology. 2016; 11(2): 102-11 (In Russ.)] doi: 10.18821/1993-1859-2016-11-2-102-111
 55. Heiligenhaus A, Minden K, Tappeiner C, Baus H, Bertram B, Deuter C, et al. Update of the evidence based, interdisciplinary guideline for antiinflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2019; 49: 43-55. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.11.004
 56. Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ, Лиля АМ, Мазуров ВИ, Насонов ЕЛ. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. Научно-практическая ревматология. 2020; 58(1): 5-14. [Solovyev SK, Aseeva EA, Popkova TV, Lila AM, Mazurov VI, Nasonov EL. Systemic lupus erythematosus: new horizons for diagnosis and therapy. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(1):5-14. (In Russ.)]. doi:10.14412/1995-4484-2020-5-14
 57. Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. Lancet. 2019;393(10188):2344-2358. doi:10.1016/S0140-6736(19)30546-X
 58. Cunningham ET, Tabbara KF, Zierhut M. Systemic Lupus Erythematosus and the Eye. Ocul Immunol Inflamm. 2018;26(8):1143-1145. doi:10.1080/09273948.2018.1539589
 59. Krainer J, Siebenhandl S, Weinhäusel A. Systemic autoinflammatory diseases. J Autoimmun. 2020;109:102421. doi:10.1016/j.jaut.2020.102421
 60. Georgin-Lavialle S, Ducharme-Benard S, Sarabay G, Savey L, Grateau G, Hentgen V. Systemic autoinflammatory diseases: Clinical state of the art. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2020;101529. doi:10.1016/j.berh.2020.101529
 61. Салугина СО, Кузьмина НН, Федоров ЕС. Аутовоспалительные синдромы — «новая» мультидисциплинарная проблема педиатрии и ревматологии. Педиатрия 2012; 91 (5): 120-132. [Salugina SO, Kuzmina NN, Fedorov ES. Auto-inflammatory syndromes — a «new» multidisciplinary problem in pediatrics and rheumatology. Pediatria = Pediatrics. 2012; 91 (5): 120-132 (In Russ.)]
 62. Hausmann JS. Targeting cytokines to treat autoinflammatory diseases. Clin Immunol. 2019;206:23-32. doi:10.1016/j.clim.2018.10.016

Лисицына Т.А. orcid.org/0000-0001-9437-406X
 Алекберова З.С. orcid.org/0000-0002-6619-718X
 Решетняк Т.М. orcid.org/0000-0003-3552-2522
 Давыдова Г.А. orcid.org/0000-0003-4215-7084
 Катаргина Л.А. orcid.org/0000-0002-4857-0374
 Насонов Е.Л. orcid.org/0000-0002-1598-8360

Нейропсихические нарушения при системной красной волчанке с ювенильным дебютом

Каледа М.И., Никишина И.П.

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

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

Контакты: Каледа Мария Игоревна: kaleda-mi@yandex.ru

Contact. Maria Kaleda: kaleda-mi@yandex.ru

Поступила 14.05.2020

В последние годы проблеме нейропсихических нарушений при дебюте системной красной волчанки (СКВ) в детском и подростковом возрасте стало уделяться значительно больше внимания, что обусловлено существенным влиянием поражения нервной системы на течение СКВ в целом, выбор терапевтической тактики и прогноз. В лекции рассматриваются вопросы распространенности нейролупуса у детей и подростков, особенности клинической картины, возможные связи с другими проявлениями СКВ и иммунологическими нарушениями, обсуждаются аспекты патогенеза нейропсихических нарушений и влияние особенностей формирования нервной системы в этот возрастной период на различия в проявлениях нейролупуса и прогноз.

Ключевые слова: системная красная волчанка с ювенильным дебютом, нейролупус у детей, детский и подростковый возраст.

Для ссылки: Каледа М.И., Никишина И.П. Нейропсихические нарушения при системной красной волчанке с ювенильным дебютом. Научно-практическая ревматология 2020;58 (4): 437–442.

NEUROPSYCHIATRIC INVOLVEMENT IN JUVENILE-ONSET SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Kaleda M.I., Nikishina I.P.

Abstract. Neuropsychiatric disorders in juvenile-onset systemic lupus erythematosus (SLE) stay in the focus of attention in recent decades due to significant influence of CNS lesions on SLE course in general, necessity to optimize therapeutic interventions and outline prognosis. This paper considers the prevalence of neurolupus in children and adolescents, specific features of the clinical picture, possible relationships with other SLE manifestations and immunological disorders, aspects of neuropsychiatric disorders pathogenesis and potential influence of growing and developing nervous system on SLE course, resulting in varying neurolupus manifestations and prognosis.

Keywords: juvenile-onset systemic lupus erythematosus, neurolupus in children, childhood and adolescence.

For reference: Kaleda M.I., Nikishina I.P. Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. Nauchno-Practicheskaya Revmatologia=Rheumatology Science and Practice.2020; 58(4): 437–442 (In Russ).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-437-442

Системная красная волчанка (СКВ) – тяжелое хроническое аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся системным иммуновоспалительным (аутоиммунным) поражением жизненно важных органов, широким спектром проявлений и потенциально неблагоприятным жизненным прогнозом [1]. Согласно данным большинства исследований, 10-летняя выживаемость при СКВ увеличилась более чем в 2 раза, однако смертность при этом заболевании по-прежнему превышает популяционную в несколько раз [2]. 10–20% всех больных с СКВ заболевают в детском и чаще подростковом возрасте [1, 3]. СКВ с ювенильным дебютом протекает более агрессивно, чем у взрослых, в том числе за счет поражения нервной системы (НС) [1, 4, 5]. Термин «нейролупус» (НЛ) включает неврологические синдромы с вовлечением центральной нервной системы (ЦНС), периферической нервной системы, вегетативной нервной системы и психические расстройства, которые трактуются в рамках проявления активности СКВ при отсутствии иных причин [1, 6].

Распространенность нейропсихических нарушений при СКВ у детей

По различным оценкам, распространенность НЛ у взрослых составляет 14–80% [6–10], варьируя в дебюте по данным литературы от 28 до 40% [7, 11]. Частота НЛ у детей на протяжении заболевания, по разным оценкам, колеблется в интервале от 22 до 95% [12–16]. Данные исследования I. E. Hoffman и соавт. [4] демонстрируют, что наряду с нарушением функции почек различные проявления поражения НС у детей развиваются чаще, чем у взрослых. В проспективном исследовании W. L. Sibbitt и соавт., которое включало 75 пациентов, выявлено, что нейропсихические нарушения у детей в течение 6-летнего периода наблюдения выявлялись даже чаще, чем гломерулонефрит (95 против 55%, $p \leq 0,0001$) [12].

Данные по частоте нейропсихических нарушений в дебюте СКВ существенно различаются. Так, в исследовании Benseler S. M. и Silverman E. D. [15] 40% детей имели поражение ЦНС в дебюте, до 70% в течение первого

Таблица 1. Классификация нейропсихиатрических проявлений при СКВ [21]

Поражение периферической нервной системы	Поражение центральной нервной системы
Острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия.	Острое нарушение сознания.
Вегетативные нарушения.	Тревожное расстройство.
Мононейропатии (изолированная, множественная).	Асептический менингит.
Миастения gravis.	Цереброваскулярная болезнь.
Нарушения со стороны черепно-мозговых нервов (нейропатия).	Когнитивные нарушения.
Плексопатия.	Демиелинизирующий синдром.
Полинейропатия	Головная боль.
	Расстройства настроения.
	Миелопатия.
	Психоз.
	Двигательные нарушения (хорея).
	Судорожные расстройства

года заболевания. Ретроспективное исследование 185 пациентов с ювенильным дебютом НЛ с 20-летним катамнезом, выполненное Н.Н. Yu и соавт. [14], напротив, выявило, что только 11% детей имели нейропсихические нарушения на момент верификации диагноза и еще 16% развили их в течение первого года болезни. Данные Y. C. Zuniga Zambrano и соавт. [17] указывают на наличие НЛ у 23% пациентов при ювенильном дебюте СКВ и у 60% на протяжении первого года заболевания.

Влияние нейропсихических нарушений на прогноз

Развитие НЛ оказывает существенное влияние на прогноз. Так, в исследовании Н.Н. Yu и соавт. [14] смертность за весь период наблюдения составила 45% у детей с НЛ и 17,4% у детей без этих проявлений, что свидетельствует о существенном повышении риска неблагоприятного прогноза при наличии НЛ. Более позднее проспективное исследование 256 детей с СКВ, выполненное L. T. Hiraki и соавт. [16], с длительностью наблюдения около 4 лет подтвердило большую частоту повреждений, обусловленных болезнью, при поражении НС, так же как при поражении почек. Несмотря на то что анализ отдаленных результатов демонстрирует большую выживаемость при ювенильном дебюте СКВ по сравнению со взрослыми (97%) [15, 16], пациенты, у которых в анамнезе были проявления НЛ и имевшие более продолжительные и/или более частые обострения заболевания, были подвержены большему риску стойкого повреждения [18–20].

Классификация нейропсихических нарушений у детей

В последние два десятилетия нейропсихическим проявлениям СКВ стало уделяться значительно большее внимание, проведено несколько комплексных исследований, детализирующих особенности НЛ и его распространенность среди детей и подростков. Однако специфика поражения НС до настоящего времени остаются плохо изученным аспектом СКВ как в плане патогенеза его различных проявлений, так и в отношении выявляемости, мониторинга и возможной терапевтической тактики по целому ряду причин, среди которых на первом месте стоит многообразие клинических субтипов поражения центральной и периферической НС при СКВ, что затрудняет их идентификацию. В 1999 г. рабочей группой Американской коллегии ревматологов была предпринята попытка систематизации этих нарушений у взрослых пациентов, в рамках НЛ

описано 19 различных синдромов с поражением центральной и периферической НС (табл. 1) [21]. С учетом отсутствия необходимых специальных исследований НЛ при ювенильном дебюте в рекомендациях по диагностике и лечению СКВ у детей и подростков, которые были разработаны группой экспертов SHARE и опубликованы в 2017 г., в настоящее время также предложено использование этой номенклатуры для достижения единообразия и возможности сопоставления СКВ в различных возрастных группах [22, 23].

Распространенность отдельных нейропсихических нарушений у детей

При СКВ с ювенильным дебютом возможно развитие всех видов поражения нервной системы, выявленных у взрослых пациентов. Частота выявления тех или иных проявлений поражения НС у разных авторов несколько различна, что может быть обусловлено характером исследования, интервалом от момента дебюта заболевания, в течение которого оценивалось поражение НС, а также этническими особенностями, особенностями проводимой терапии и соответственно возможным вкладом медикаментозных осложнений в патогенез поражения НС. Наиболее распространенными проявлениями поражения НС по данным W. L. Sibbitt и соавт. [12] были головные боли (72%), расстройство настроения (57%), когнитивная дисфункция (55%), судороги (51%), острое нарушение сознания (35%), нарушения со стороны периферической НС (15%), психоз (12%) и цереброваскулярная патология (12%). Согласно материалам D. M. Levy и S. Kamphuis [24], обобщивших данные педиатрических клиник Северной Америки, частота головной боли составила 10–75%, когнитивных нарушений 12–55%, психозов 8–18%, депрессий 5–9%, двигательных нарушений до 4%, судорожного синдрома 5%, демиелинизирующего поражения 2–5%, миелопатии 1–2%, периферических невритов 3–5%. В исследовании Y. C. Zuniga Zambrano и соавт. [17] на первом месте по частоте проявлений НЛ оказались судороги, которые имели место у 50% детей [17], что аналогично диапазону подобных изменений (35–84%), описанному ранее другими авторами [25, 26]. Большинству детей свойственно наличие более одного проявления поражения НС, с тенденцией к повышению частоты нейропсихических проявлений заболевания у детей младшего возраста [27]. В исследовании R. Gómez R и соавт. [28] на основе анализа проявлений СКВ у детей в Латинской Америке выявлена повышенная выявляемость симптомов очагового поражения ЦНС, таких как псевдотумор головного мозга, обусловленный нарушением ликвородинамики, транзиторные ишемические атаки и судорожный синдром. Однако не следует забывать, что оно выполнено на специфической этнической когорте пациентов, которой присущи особые генетические и социально-экономические характеристики, что ограничивает проецирование результатов этого исследования для всех детей и подростков с СКВ. В исследовании I. E. Noffman и соавт. [4] установлена повышенная частота энцефалопатии с общемозговой симптоматикой при СКВ у детей и подростков наряду с поражением почек и гемолитической анемией. Имеются данные о большей высокой частоте патологии черепных нервов в дебюте СКВ у взрослых пациентов по сравнению с подростками [20].

Следует особо подчеркнуть, что ни одно из проявлений НЛ не является высокоспецифичным. Так, например, депрессии за счет активности заболевания встречается

менее чем 10–20% детей и подростков с СКВ. При этом высока вероятность присоединения депрессии, имеющей вторичный характер на фоне тяжело протекающего основного заболевания [27]. В целом частота развития депрессии при СКВ при сравнении детской и взрослой популяции, колеблется в интервале от 8 до 57% [4, 14, 15, 26, 29], хотя в исследовании Т. А. Лисицыной и соавт. [30] выявлена большая частота тревожно-депрессивных расстройств у взрослых пациентов (83%).

Данные о развитии психозов в рамках СКВ у детей существенно разнятся, при этом частота психозов при ювенильном дебюте СКВ выше, чем у взрослых (7,5–12 против 2% соответственно) [14, 31, 32]. Для «волчаночных» психозов в отличие от эндогенных психозов характерно сохранение элементов критики к своему состоянию, при этом нередко преобладают яркие зрительные и слуховые галлюцинации [15]. Нейропсихические нарушения у больных СКВ требуют дифференциации с развитием «стероидного» психоза на фоне высокодозовой глюкокортикоидной (ГК) терапии. Согласно данным S. Appenzeller и соавт. [33], у взрослых пациентов, стероидный психоз наблюдался в 5,4% случаев [33]. Все пациенты были с высокой активностью заболевания и получали на момент развития стероидного психоза дозы ГК в пределах от 0,75 до 1 мг/кг массы тела в сутки. Симптомы психоза нивелировались в среднем через 13 дней после снижения дозы ГК. Было обращено внимание на достоверную связь гипоальбуминемии с началом стероидного психоза.

Психозы в рамках НЛ нередко сопровождаются когнитивными нарушениями, которые возникают более чем у трети детей и подростков при СКВ, достаточно часто имеют ятрогенный генез и для грамотной интерпретации своего происхождения и коррекции требуют психологического динамического тестирования [34].

Взаимосвязь между поражением нервной системы и другими проявлениями СКВ у детей

С целью определения связи между симптомами поражения нервной системы и СКВ в 2015 г. был разработан алгоритм, продемонстрировавший хорошую специфичность, однако до настоящего времени он не вошел в клиническую практику [35]. Отдельного внимания заслуживает изучение особенностей клинической картины СКВ у конкретного пациента при наличии НЛ. Ретроспективное исследование L. Harel и соавт. [13], подтвердившее высокую частоту НЛ в дебюте заболевания у детей, не выявило корреляции между поражением НС и другими проявлениями СКВ. Хотя присутствие антифосфолипидных антител (аФЛ) наблюдалось у 70% детей в этом исследовании (по сравнению примерно с 25–30% у взрослых пациентов с СКВ), их связь с НЛ не была доказана, за исключением случаев цереброваскулита. Авторы предположили, что у детей может быть другой патофизиологический механизм проявления НЛ по сравнению со взрослыми, однако когнитивная дисфункция, которая была тесно связана с ааФЛ у взрослых, не была полноценно изучена у этой группы больных. Это могло привести к недооценке значения этого иммунологического маркера в целом по отношению к проявлениям НЛ у детей. Наличие аФЛ при ювенильном дебюте СКВ может способствовать образованию микротромбов и формированию невоспалительной васкулопатии, что опосредует ишемическое повреждение мозга, чаще выявляемое у пациентов с судорогами, инсультом,

острой поперечной миелопатией и когнитивными нарушениями [36]. Ряд исследователей отмечают, что наличие положительного волчаночного антикоагулянта (ВА) при СКВ может втрое повышать вероятность развития НЛ [13, 17, 29]. Это сочетание расценивается как специфический фактор риска, ассоциирующийся с развитием инсульта как у детей, так и у взрослых [7, 12]. При исследовании уровня С3 и С4 фракций комплемента у детей и подростков с НЛ не выявлено достоверного снижения этих показателей в отличие от пациентов с волчаночным нефритом, что согласуется с гипотезой о том, что патофизиологические механизмы поражения НС не являются комплементопосредованными в отличие от поражения почек [14, 17]. В настоящее время нет достоверных данных о влиянии на формирование НЛ антинейрональных антител, антирибосомальных Р-антител или антиганглиозидных антител, хотя ряд авторов предполагают их связь с психозом и депрессией, а также определенный вклад в снижение когнитивных функций при ювенильном дебюте СКВ [36].

В исследовании М-А. Khajezadeh и соавт. [37] не было выявлено корреляций с какими-либо демографическими, клиническими и лабораторными показателями, за исключением достоверно большей частоты повышения антител к ДНК и тромбоцитопении у пациентов с НЛ. В опубликованном нами ранее исследовании обнаружена статистически значимая прямая связь частоты поражения НС с частотой поражения почек и серозитами и обратная зависимость по отношению к частоте поражения суставов [38].

В целом в структуре НЛ у детей, так же как у взрослых пациентов, преобладают различные варианты поражения ЦНС. Так, в исследовании J. G. Hanly и соавт. [7] поражение ЦНС было выявлено у 93% пациентов [7], в опубликованном ранее нашем исследовании – 89% [38].

Являясь, одним из достаточно распространенных проявлений СКВ, особенно с ювенильным дебютом, НЛ может протекать независимо от клинической и лабораторной активности заболевания [39].

Проблемы патогенеза

Патогенез НЛ является многофакторной и может включать продукцию «патогенных» аутоантител, активацию системы комплемента, интратекальную продукцию провоспалительных цитокинов и раннее формирование атеросклероза, в том числе в детском возрасте [40]. Патоморфологические исследования выявили широкий спектр изменений головного мозга, вызванных многоочаговыми микроинфарктами, кортикальной атрофией, обширными инфарктами, кровоизлиянием, ишемической демиелинизацией и очаговой демиелинизацией, подобной изменениям при рассеянном склерозе, у пациентов с СКВ [40]. Микроангиопатия настоящее время связывается с активацией системы комплемента и является наиболее распространенной микроскопической находкой мозга при СКВ [39]. С учетом микроангиопатии выявляемая при визуализирующих методах исследования атрофия головного мозга, так же как и когнитивная дисфункция у пациентов с СКВ может быть связана с хронической диффузной церебральной ишемией. Однако следует отметить, что все эти данные являются неспецифическими, поскольку пациенты без явных проявлений НЛ также могут иметь подобные изменения, точно так же, как структура мозга пациента с НЛ может быть абсолютно нормальной по данным визуализирующих исследований [1, 17, 41]. Это свидетельствует

о том, что патологические нейрофизиологические изменения при СКВ необязательно сопровождаются нейроанатомическими нарушениями. Тем не менее методы визуализации играют существенную роль в диагностике поражения НС при СКВ, аномальные изображения, согласно литературным данным, выявляются у 25–75% взрослых пациентов с НЛ, как правило, коррелируя с активностью заболевания и длительностью процесса [36]. У детей применение различных методов нейровизуализации позволяет обнаружить изменения белого вещества головного мозга примерно в 81% случаев, чаще в префронтальных или лобных областях, т.е. тех участках мозга, где миелинизация продолжается в детском и подростковом возрасте [36].

При обсуждении аспектов формирования НЛ необходимо учитывать, что все участвующие в патологическом процессе воспалительные медиаторы должны достигать тканей мозга, чтобы оказывать воздействие на его структуры. Таким образом, существенным условием для реализации нейropsychических проявлений СКВ является региональное или глобальное нарушение гематоэнцефалического барьера хронического или эпизодического характера [42]. Процессы, приводящие к дисфункции головного мозга при СКВ, вероятно, включают аномальные взаимодействия эндотелия и лейкоцитов, которые обеспечивают белкам или клеткам доступ к ЦНС. Эндотелиальные клетки сосудов могут стимулироваться провоспалительными цитокинами или аутоантителами, которые усиливают экспрессию белков адгезии на их поверхности, способствуя проникновению лимфоцитов в ЦНС [43]. Предполагается также, что повреждение гематоэнцефалического барьера является фактором риска психических расстройств лекарственного генеза у пациентов с СКВ, в том числе в детском и подростковом возрасте [44].

Хорошо известно, что при ювенильном дебюте СКВ пик заболеваемости относится к подростковому возрасту [1, 3]. Средний возраст дебюта у пациентов с НЛ в большинстве исследований колеблется в интервале 12–13 лет [17, 29, 38]. Однако в исследовании Н. Н. Yu и соавт. [14] зафиксирован более поздний дебют при НЛ, соответствующий 15 годам, а в когорте пациентов, описанной S. R. M. Lopes и соавт. [27] поражение НС в абсолютном большинстве случаев чаще диагностировалась при дебюте до 6 лет. Ряд исследований показали, что у мальчиков более вероятно развитие нервно-психического расстройства по сравнению с девочками [29, 38]. Результаты M.-A. Khajezadeh и соавт. [37] не выявили никакой связи между полом и развитием НЛ.

Морфофункциональные основы нейролупуса у детей

Нормальное развитие мозга подростков имеет существенные отличия от взрослых, в частности в исполнительных функциях и области социального познания. Принимая во внимание этот факт, тем более ожидаемо наличие подобных, но более существенных различий у пациентов с хроническим заболеванием, затрагивающим ЦНС. Согласно данным нейropsychологических исследований, у детей и подростков с СКВ уменьшены объемы серого вещества головного мозга, ответственные за социальные связи, язык и эмоциональную сферу [45], с чем отчасти может быть связаны сложности в социальной адаптации пациентов с ювенильным дебютом СКВ.

Недавние исследования показали важные динамические и сложные морфофункциональные различия между мозгом ребенка, подростка и взрослого [46], которые

могут иметь большое значение для понимания патогенеза НЛ в целом и его различий в зависимости от возраста дебюта. В ходе нормального развития мозга человека по мере формирования нейронов вокруг их аксонов образуется слой миелиновой оболочки. Действием миелина обусловлено увеличение скорости передачи электрических импульсов между нейронами. Области мозга, ответственные за двигательные функции и органы чувств, становятся полностью миелинизированными в первые несколько лет жизни, но аксоны в коре лобных долей продолжают миелинизироваться и в подростковом периоде [36, 46, 47], т.е. непосредственно в тот период, к которому относится пик заболеваемости СКВ с ювенильным дебютом. В начале постнатального развития, синаптическая плотность (количество синапсов на единицу объема ткани головного мозга) значительно превышает взрослый уровень. Пиком синаптогенеза является возраст примерно около 2 лет, затем следуют период синаптической элиминации («синаптическая обрезка»), который происходит в течение года. Изменения синапсов в префронтальной коре носят более медленный характер и выходят на определенное «плато» в элиминации в подростковом возрасте с уменьшением синаптической плотности после полового созревания [47]. Пик объема серого вещества в лобной и теменной доле приходится на 12 лет для мужчин и 11 лет для женщин. Эти особенности формирования высшей нервной деятельности, безусловно, могут влиять на патогенез СКВ в течение этого уязвимого периода и также при отсутствии своевременной адекватной терапии играют важную роль в формировании стойких повреждений, в ряду которых на первом месте стоят когнитивные нарушения.

Современные исследования взрослых пациентов с СКВ показывают, что до 90% из них имеют когнитивные нарушения с преобладанием нарушения концентрации внимания, механической и ассоциативной памяти, при этом логическое мышление практически не страдает [48]. Данные о нейрокогнитивных нарушениях у детей с СКВ немногочисленны. Согласно исследованию W. L. Sibbitt и соавт. [12], 55% пациентов (из 75) имели когнитивный дефицит [12]. Близкие результаты получены в более позднем исследовании Н. I. Brunner и соавт. [49], в котором 59% детей с СКВ имели подобные изменения, даже без предшествующего НЛ. Большую роль в формировании когнитивных нарушений, согласно современным представлениям, играет гиперпродукция провоспалительных цитокинов и их нейротоксический эффект [48]. С учетом большей роли врожденного иммунитета в детском и подростковом возрасте подобный феномен может накладывать существенный отпечаток на сроки манифестации когнитивного дефицита. Связанные с СКВ иммунные и сосудистые механизмы по-разному воздействуют на детей и подростков из-за нарушения нормальных этапов развития [46]. Повреждение серого и белого вещества прогностически более неблагоприятно для пациентов, у которых миелинизация во фронтальных структурах все еще продолжается [46, 47]. Существенную помощь в раннем выявлении подобных изменений, кроме методов визуализации, могут оказать результаты активно внедряемого в клиническую практику нейropsychологического тестирования [34, 35, 49].

Обобщая все вышеизложенное, можно говорить о существенном патофизиологическом влиянии возрастного фактора на формирование такого прогностически неблагоприятного проявления СКВ, как нейropsychические нарушения в когорте пациентов детского и подросткового

возраста, обусловленного различиями во взаимоотношениях врожденного и приобретенного иммунитета, особенностями формирования эндокринной системы и созревания структур головного мозга у этой категории пациентов. Острое появление психиатрической или неврологической симптоматики у пациента с ювенильным дебютом СКВ диктует необходимость неотложных диагностических мероприятий, а подтверждение НЛ служит одним из определяющих аргументов в пользу эскалации «таргетной» терапии на самых ранних этапах заболевания и требует тесного сотрудничества ревматологов, психиатров и неврологов. Продолжение исследований особенностей НЛ при ювенильном дебюте СКВ как с позиций уточнения патогенеза, так и с позиций распознавания начальных симптомов НЛ

и раннего персонализированного подбора необходимого объема терапии представляется весьма перспективным с учетом уже накопленных сведений.

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

- Klein-Gitelman M, Lane J-Ch. Systemic lupus erythematosus. In: Petty R.E., Laxer R.M., Lindsley C.B., Wedderburn L.R. editors. Textbook of Pediatric Rheumatology. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016; 285-318.
- Асеева ЕА, Дубиков АИ, Левашева ЛА и соавт. Регистр пациентов с системной красной волчанкой, евразийская когорта (РЕНЕССАНС). Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (5): 520–526. [Aseeva EA, Dubikov AI, Levasheva LA, et al. The registry of systemic lupus erythematosus patients, a Eurasian cohort (RENAISSANCE). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(5):520-526 (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-520-526>.
- Mina R, Brunner HI. Pediatric lupus—are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus? Rheum Dis Clin North Am. 2010;36(1):53-80. doi:10.1016/j.rdc.2009.12.012.
- Hoffman IE, Lauwerys BR, De Keyser F, et al. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2009;68(3):412-415. doi:10.1136/ard.2008.094813
- Baqai T, Ioannou Y. Comparison of juvenile and adult onset systemic lupus erythematosus. Br J Hosp Med (Lond). 2012;73(10):558-563. doi:10.12968/hmed.2012.73.10.558
- Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus: Prevalence using standardized definitions. Neurology. 2002;58(8):1214-1220. doi:10.1212/wnl.58.8.1214
- Hanly JG, Urowitz MB, Sanchez-Guerrero J, et al. Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: An international inception cohort study. Arthritis Rheum. 2007;56(1):265-273. doi:10.1002/art.22305.
- Ainiala H, Loukkola J, Peltola J, et al. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. Neurology. 2001;57(3):496-500. doi:10.1212/wnl.57.3.496.
- Mikdashi J, Handwerker B. Predictors of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus: Data from the maryland lupus cohort. Rheumatology (Oxford). 2004;43(12):1555-1560. doi:10.1093/rheumatology/keh384.
- Zhu TY, Tam A-S, Lee VWY, et al. Systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations incurs high disease costs: a cost-of-illness study in Hong Kong. Rheumatology (Oxford). 2009;48(5):564-568. doi:10.1093/rheumatology/kep031.
- Muscal E, Myones BL. The role of autoantibodies in pediatric neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Autoimmun Rev. 2007;6(4):215-217. doi:10.1016/j.autrev.2006.08.003
- Sibbitt WL Jr, Brandt JR, Johnson CR, et al. The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2002;29(7):1536-1542.
- Harel L, Sandborg C, Lee T, et al. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus and association with antiphospholipid antibodies. J Rheumatol. 2006;33(9):1873-1877.
- Yu HH, Lee JH, Wang LC, Yang YH, Chiang BL. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus: A 20-year study. Lupus. 2006;15(10):651-657. doi:10.1177/0961203306070990
- Benseler SM, Silverman ED. Neuropsychiatric involvement in pediatric systemic lupus erythematosus. Lupus. 2007;16(8):564-571. doi:10.1177/0961203307078971.
- Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, et al. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcomes of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. J Pediatr. 2008;152(4):550-556. doi:10.1016/j.jpeds.2007.09.019.
- Zuniga Zambrano YC, Guevara Ramos JD, Penagos Vargas NE, Benitez Ramirez DC, Ramirez Rodriguez SM, Vargas Niño AC, Izquierdo Bello AH. Risk factors for neuropsychiatric manifestations in children with systemic lupus erythematosus: case-control study. Pediatr Neurol. 2014;51(3):403-9. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2014.03.027.
- Brunner HI, Silverman ED, To T, et al. Risk factors for damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus: cumulative disease activity and medication use predict disease damage. Arthritis Rheum. 2002;46(2):436-444. doi:10.1002/art.10072.
- Brunner HI, Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MD, Silverman ED, Urowitz MD, Silverman ED. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2008;58(2):556–62. doi: 10.1002/art.23204.
- Tucker LB, Uribe AG, Fernández M, Vilá LM, McGwin G, Apte M, Fessler BJ, Bastian HM, Reveille JD, Alarcón GS. Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case-control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). Lupus. 2008;17(4):314-22. doi: 10.1177/0961203307087875.
- The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. Arthritis Rheum. 1999;42(4):599-608. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F.
- Groot N, Graeff ND, Avcin T, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. Ann Rheum Dis. 2017;76(11):1788-1796. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210960
- Калед МИ, Никишина ИП. Современные международные рекомендации по диагностике и лечению системной красной волчанкой с ювенильным дебютом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):405-415 [Kaleda MI, Nikishina IP. Current international guidelines for the diagnosis and treatment of juvenile-onset systemic lupus erythematosus. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(4):405-415 (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2018-405-416>.
- Levy DM, Kamphuis S. Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adolescents. Pediatr Clin North Amer. 2012;59(2):345-364. doi:10.1016/j.pcl.2012.03.007.

25. Dong J, Li H, Wang JB, Yao Y, Yao Q. Predictors for neuropsychiatric development in Chinese adolescents with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2012;32(9):2681-2686. doi:10.1007/s00296-011-2042-4
26. Parikh S, Swaiman K, Kim Y. Neurologic characteristics of childhood lupus erythematosus. *Pediatr Neurol.* 1995;13(3):198-201. doi:10.1016/0887-8994(95)00186-j.
27. Lopes SRM, Gormezano NWS, Gomes RC, et al. Brazilian Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus Group. Outcomes of 847 childhood-onset systemic lupus erythematosus patients in three age groups. *Lupus.* 2017;26(9):996-1001. doi:10.1177/0961203317690616.
28. Ramírez Gómez LA, Uribe Uribe O, OsioUribe O, et al. Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. The GLADEL experience in 230 children. *Lupus.* 2008;17(6):596-604. doi:10.1177/0961203307088006
29. Singh S, Gupta MK, Ahluwalia J, Singh P, Malhi P. Neuropsychiatric manifestations and antiphospholipid antibodies in pediatric onset lupus: 14 years of experience from a tertiary center of North India. *Rheumatol Int.* 2009;29(12):1455-61. doi:10.1007/s00296-009-0887-6.
30. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Серавина ОФ, и др. Распространенность психических нарушений у больных системной красной волчанкой: связь с активностью заболевания и сопутствующими хроническими заболеваниями. *Терапевтический архив.* 2009; 81 (6): 10–15. [Lisitsyna TA, Vel'tishchev DYU, Seravina OF, et al. The prevalence of mental disorders in patients with systemic lupus erythematosus: association with disease activity and concomitant chronic disorders. *Terapevticheskiy arkhiv*= Therapeutic Archive Journal. 2009;81(6):10–5 (In Russ.)].
31. Muscal E, Nadeem T, Li X, et al. Evaluation and treatment of acute psychosis in children with Systemic Lupus Erythematosus (SLE): consultation-liaison service experiences at a tertiary-care pediatric institution. *Psychosomatics.* 2010;51(6):508-514. doi:10.1176/appi.psy.51.6.508.
32. Pego-Reigosa JM, Isenberg DA. Psychosis due to systemic lupus erythematosus: characteristics and long-term outcome of this rare manifestation of the disease. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(10):1498-502. doi:10.1093/rheumatology/ken260.
33. Appenzeller S, Cendes F, Costallat LT. Acute psychosis in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2008;28(3):237-243. doi:10.1007/s00296-007-0410-x.
34. Williams TS, Aranow C, Ross GS, et al. Neurocognitive Impairment in Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus: Measurement Issues in Diagnosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(8):1178-87. doi:10.1002/acr.20489.
35. Bortoluzzi A, Scirè CA, Bombardieri S, et al. Study Group on Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus of the Italian Society of Rheumatology. Development and validation of a new algorithm for attribution of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(5):891-8. doi:10.1093/rheumatology/keu384.
36. Al'ed A, Vega-Fernandez P, Muscal E, et al. Challenges of Diagnosing Cognitive Dysfunction With Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus in Childhood. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(10):1449–1459. doi:10.1002/acr.23163.
37. Khajezadeh M-A, Zamani G, Bobak Moazzami B, et al. Neuropsychiatric Involvement in Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Neurol Res Int.* 2018;2018:2548142. doi:10.1155/2018/2548142
38. Kaleda MI, Nikishina IP, Glukhova SI. Neuropsychiatric manifestations in childhood-onset systemic lupus erythematosus: retrospective study in one single center. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78(Suppl. 2): AB1030. p.1980. doi:10.1136/annrheumdis-2019-eular.4971.
39. Popescu A, Kao AH. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Curr Neuropsychopharmacol.* 2011;9(3):449-57. doi:10.2174/157015911796557984.
40. Muscal E, Brey RL. Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults. *Neurol Clin.* 2010;28(1):61–73. doi:10.1016/j.ncl.2009.09.004.
41. Hanly JG, Walsh NM, Sangalang V. Brain pathology in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1992;19(5):732-41.
42. Abbott NJ, Mendonça LL, Dolman DE. The blood-brain barrier in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2003;12(12):908-15.
43. Zaccagni H, Fried J, Cornell J, Padilla P, Brey RL. Soluble adhesion molecule levels, neuropsychiatric lupus and lupus-related damage. *Front Biosci.* 2004;9:1654-1659. doi:10.2741/1273
44. Nishimura K, Harigai M, Omori M, Sato E, Hara M. Blood-brain barrier damage as a risk factor for corticosteroid-induced psychiatric disorders in systemic lupus erythematosus. *Psychoneuroendocrinology.* 2008; 33(3):395-403. doi:10.1016/j.psyneuen.2007.12.007.
45. Knight A, Vickery M, Doshi J, Erus G, Vossough A, Furth S. Regional Brain Gray Matter Volume Loss in Children and Adolescents with SLE [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/regional-brain-gray-matter-volume-loss-in-children-and-adolescents-with-sle/>.
46. Arain M, Haque M, Johal L, et al. Maturation of the adolescent brain. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013;9:449–461. doi:10.2147/NDT.S39776.
47. Nagy Z, Westerberg H, Klingberg T. Maturation of white matter is associated with the development of cognitive functions during childhood. *J Cogn Neurosci.* 2004;16(7):1227–33. PubMed:15453975.
48. Лисицина ТА, Вельтишев ДЮ, Краснов ВН, Насонов ЕЛ. Клинико-патогенетические взаимосвязи иммуновоспалительных ревматических заболеваний и психических расстройств. *Клиническая медицина.* 2014; 92 (1): 12–20. [Lisitsina TA, Veltishchev DYU, Krasnov VN, Nasonov EL. Clinical and pathogenetic relationships between immunoinflammatory rheumatic diseases and psychic disorders. *Clinical Medicine.* 2014;92(1):12-20 (In Russ.)]. УДК: 616-002.77-06:616.89]-092.
49. Brunner HI, Ruth NM, German A, et al. Initial validation of the Pediatric Automated Neuropsychological Assessment Metrics for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007;57(7):1174-1182. doi:10.1002/art.23005.

Каледа М.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0513-6826>.

Никишина И.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1842-0348>

Иммуноопосредованные нежелательные ревматологические реакции как последствия применения ингибиторов иммунных контрольных точек

Меньшикова И.В., Строгонова В.В.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, MOH (Sechenov University), Moscow, Russia; 8, Trubetskaya St., Build. 2 Moscow 119991.

Контакты: Меньшикова Ирина Вадимовна; ivmenshikova@mail.ru

Contact: Menshikova Irina Vadimovna; ivmenshikova@mail.ru

Поступила: 25.11.2019.

Применение ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) открывает новые перспективы в лечении злокачественных новообразований, но вместе с тем такое лечение приводит к развитию иммуноопосредованных неблагоприятных реакций (ИОНР), которые ограничивают клиническое применение этих препаратов. ИОНР могут поражать практически любую систему, включая эндокринную, дыхательную, пищеварительную, нервную, а также кожу и другие органы. Чаще всего ИОНР характеризуются умеренной степенью тяжести, однако у 2% пациентов возникают летальные осложнения. Особый интерес для клиницистов представляют ревматические ИОНР, которые могут возникать на разных сроках и сохраняться после отмены ингибиторов ИКТ. В обзоре рассматривается распространенность, клинические характеристики и подходы к лечению ревматических ИОНР.

Ключевые слова: ингибиторы иммунных контрольных точек; иммуноопосредованные неблагоприятные реакции; антиген-4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4); белок программированной гибели клеток (PD-1).

Для ссылки: Меньшикова И.В., Строгонова В.В. Иммуноопосредованные нежелательные ревматологические реакции как последствия применения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. Научно-практическая ревматология 2020;58 (4): 443–446.

IMMUNE-MEDIATED ADVERSE RHEUMATIC REACTIONS FOLLOWING ADMINISTRATION OF IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS

Menshikova I.V., Strogonova V.V.

Immunotherapy with immune checkpoint inhibitors (ICIs) opens up new prospects in treatment of malignancies, although this novel therapy quite often results in development of immune-related adverse events (irAEs), which can limit their clinical use. IrAEs can affect almost any organ system, including the endocrine, respiratory, digestive, nervous, other organs and the skin. Most often irAEs are characterized by moderate degree of severity, but complications are fatal in 2% of patients. The nature of irAEs significantly differs from the adverse reactions associated with use of standard chemotherapeutic agents, which usually cause immunosuppression (due to neutropenia). Of particular interest to clinicians are rheumatic irAEs, which can occur at any time after treatment and tend to persist even after ICIs discontinuation. This review analyzes the prevalence, clinical characteristics, and approaches to treatment of rheumatic irAEs.

Key words: immune checkpoint inhibitors; immune-related adverse reactions; cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4); programmed cell death protein 1 (PD-1).

For reference: Menshikova I.V., Strogonova V.V. Immune-mediated adverse rheumatic reactions following administration of check-point inhibitors. Nauchno-Practicheskaya Revmatologia=Rheumatology Science and Practice. 2020; 58(4): 443–446 (In Russ).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-443-446

В последние годы для лечения онкологических заболеваний все шире применяются лекарственные препараты, получившие название ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ, immune checkpoints), представляющие собой моноклональные антитела (мАТ) к костимулирующим белкам, участвующих в активации Т-клеток в процессе формирования противоопухолевого иммунитета. Однако, использование этих препаратов может приводить к развитию иммуноопосредованных неблагоприятных реакций (ИОНР, immune related adverse events), затрагивающих практически любую систему организма, что, конечно, не может не ограничивать их применение [1, 2]. Описание признаков и методов распознавания ИОНР было одним из самых запрашиваемых

контентов среди врачей-ревматологов, онкологов и эндокринологов. [3, 4].

Существуют две точки приложения ингибиторов ИКТ. Они предотвращают невосприимчивость Т-клеток во время активации наивных Т-клеток, а также подавление Т-клеток и апоптоз на эффекторной стадии. Первой ИКТ является цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 – CTLA-4), который связываясь с лигандом В7, блокируя ко-стимулирующее взаимодействие CD28-В7 во время презентации антигена дендритным клеткам. CTLA-4 блокирует ко-стимулирующий сигнал, что приводит к невосприимчивости Т-клеток, несмотря на презентацию опухолевых антигенов [1, 5]. мАТ к CTLA-4

(анти-CTLA-4) предотвращает невосприимчивость Т-клеток и приводит к их активации. Второй ИКТ является белок программированной гибели клеток (programmed death-1, PD-1), который связывается с лигандами PD-L1 или PD-L2, экспрессирующимися на раковых клетках, что приводит к истощению Т-клеток, анергии и апоптозу. МАТ к PD-1 (анти-PD-1) или PD-L1 (анти-PD-L1) нарушают иммунную толерантность и приводят к восстановлению способности Т-клеток атаковать опухолевые клетки. Необходимо отметить, что экспрессия CTLA-4 наблюдается в основном на Т-клетках, в то время как PD1 как на Т-клетках, так и на других клетках иммунной системы. Лиганды CTLA-4 (CD28) присутствуют на мембранах специализированных антигенпрезентирующих клеток, а лиганды (ligand) PD1 (PDL-1, PDL-2) — на эпителиальных клетках, клетках сосудистого эндотелия и опухолевых клетках. Поэтому PD-1 активирует более широкий спектр Т-клеточных сигнальных путей, чем CTLA-4 [6, 7].

В 2018 г. Джеймсу Эллисону и Тасуку Хондзе была присуждена Нобелевская премия по физиологии «за открытие терапии рака путем ингибирования отрицательной иммунной регуляции». На основе этого открытия и были разработаны препараты с новым механизмом действия. Внедрение моноклональных антител, ингибирующих ИКТ, ознаменовало начало новой эры противоопухолевой терапии. Впервые они были применены у пациентов с метастатической меланомой, что привело к значительному увеличению выживаемости пациентов. В настоящее время разрешены к применению следующие моноклональные антитела (МАТ), ингибирующие ИКТ: ипилимумаб (анти-CTLA-4); ниволумаб и пембролизумаб (анти-PD-1); атезолизумаб (анти-PD-L1). Они эффективны у пациентов с метастатической меланомой, немелкоклеточным раком легких, почечно-клеточным раком, лимфомой Ходжкина, уротелиальным раком и проходят исследования для многих других видах опухолей [1, 8].

ИОНР могут развиваться как через 3 мес от начала терапии, так и после прекращения приема ингибиторов ИКТ (иногда до 1 года). Наибольшая частота развития ИОНР (75%) отмечается при применении анти-CTLA-4, а на фоне лечения анти-PD-1 и анти-PD-L1 она составляет около 30%. [9, 10].

Механизмы возникновения ревматологических ИОНР изучены недостаточно. Существуют предположения о влиянии этнической принадлежности, особенностей питания и наличии такой вредной привычки, как курение [11–14].

Наиболее частой ревматологической ИОНР считается развитие артрита (частота 0,7–5,1%). Время появления первых симптомов колеблется от 2 до 24 мес. от начала лечения ингибитором ИКТ, может проявляться развитием полиартрита мелких суставов, напоминающего ревматоидный артрит [15], или спондилоартрит, характеризующийся болью в спине воспалительного характера, энтезитом, дактилитом и поражением крупных суставов, описано развитие псориатического артритов [16]. При серологической исследовании антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), ревматоидные факторы (РФ) и антинуклеарные антитела (АНА) не выявляются.

Второй по частоте ИОНР является миозит, возникающий у 0,15–1,28% пациентов, чаще при использовании комбинации анти-PD-1 и анти-CTLA-4, чем при монотерапии. Данная патология развивается в первые 2 мес лечения

и проявляется симптомами полимиозита, а в тяжелых случаях — рабдомиолиза. Клинически поражение мышц проявляется миалгией, слабость проксимальных мышц, птозом и глазодвигательными нарушениями с диплопией (напоминает глазную форму миастении). Нередко развиваются осложнения в виде миокардита (до 32% случаев). Уровень креатининфосфокиназы (КФК) сыворотки крови повышается в 10 и более раз. Миозит-специфические и миозит-ассоциированные антитела обычно не обнаруживаются [17].

Развитие симптомов, напоминающих ревматическую полимиалгию отмечено примерно у 2% пациентов, нередко, в сочетании с развитием гигантоклеточного артериита (ГКА), проявляющихся типичными для этих заболеваний симптомами. Время от начала лечения ингибиторами ИКТ до появления первых признаков данных заболеваний варьирует от 10 дней до 1 года. При лабораторном исследовании отмечается повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) [15, 17, 18].

Зарегистрировано несколько случаев волчаночно-подобных кожных реакций, ассоциированных с применением анти-PD-1, и один случай волчаночного нефрита на фоне лечения анти-CTLA-4 [7, 19].

Лечение

Ревматологические ИОНР разделяются по степени тяжести, в соответствии с которыми назначают необходимую терапию.

I степень (легкая). Исключить специфическую неврологическую, гематологическую и сердечную симптоматику и продолжать терапию под контролем.

II степень (умеренная). Временно прекратить использование ингибиторов ИКТ, до улучшения лабораторных показателей или клинической симптоматики. Возможно назначение высоких доз глюкокортикоида (ГК) — от 0,5 до 1 мг/кг/сут (в пересчете на преднизолон).

III степень (высокая). Прекратить прием ингибиторов ИКТ, назначить высокие дозы ГК (от 1 до 2 мг/кг/сут) в течение не менее 4–6 нед, обсудить необходимость назначения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и/или генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

IV степень (тяжелая). Прекратить прием ингибиторов ИКТ, за исключением наличия у пациента эндокринного заболевания, ранее контролируемого заместительной гормональной терапией. При необходимости назначить БПВП или ГИБП.

Необходимо обсудить проблему использования ингибиторов ИКТ у пациентов, страдающих аутоиммунными заболеваниями. Установлено, что у 6,25–55% пациентов могут возникать рецидивы или ИОНР (16–22%). Терапия ИОНР у этих пациентов включает отмену ИКТ и назначение ГК [7, 19].

Принципы диагностики и лечения ИОНР

Артрит

I степень (небольшая боль с эритемой или припухлостью сустава): сбор анамнеза, осмотр области сустава и кожи; рентгенограмма, УЗИ, МРТ (для исключения метастазов); лабораторные исследования: маркеры аутоиммунного заболевания в крови (АНА, РФ, АЦЦП), маркеры воспаления (СОЭ, СРБ).

II–IV степени (умеренная; сильная слабость с болью или без нее; необратимое повреждение суставов; ограниченный уровень самообслуживания): сбор анамнеза, осмотр области сустава и кожи; лабораторные анализы, как и при I степени; УЗИ и/или МРТ по клиническим показаниям (невосприимчивость к лечению, необходимость в дифференциальной диагностике метастазов с септическим артритом).

Лечение артрита включает следующие основные рекомендации:

I степень: назначить ацетаминофен (парацетамол) и/или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

II степень: временно приостановить лечение ингибиторами ИКТ; при уменьшении симптоматики, возобновить терапию и назначить ГК в дозе ≤ 10 мг/сут; внутрисуставные инъекции ГК в крупные суставы; при необходимости увеличить дозу НПВП; если заболевание недостаточно контролируется, назначают преднизолон от 10 до 20 мг/сут в течение 4–6 нед; если есть улучшение, медленно снижают дозу в течение следующих 4–6 нед; если улучшение не наблюдается после первых 4–6 нед терапии, то назначают лечение как при III степени; если не удается снизить дозу ГК до < 10 мг/сут через 3 мес, назначают БПВП.

III–IV степени только в случае снижения тяжести ИОНР до $\leq$ I степени; назначить ГК перорально в дозе от 0,5 до 1 мг/кг; в случае отсутствия улучшения в течение 4 нед или ухудшения симптоматики назначить БПВП [1, 21, 22].

Миозит

I степень (небольшая слабость с болью или без нее): анамнез, неврологическое обследование; лабораторные исследования: оценка уровней КФК, лактатдегидрогеназы, трансаминаз, альдолазы, СОЭ, СРБ; оценка значений тропонинов; эхокардиограмма (оценка поражения миокарда); в случае если не удается определить диагноз, пациенту назначают электронейромиографию (ЭМГ), МРТ и/или биопсию мышц.

II–IV степени (умеренная/сильная слабость с болью или без нее; ограниченный уровень самообслуживания): анамнез, физикальное обследование и лабораторные анализы, как и при I степени; исследование на маркеры аутоиммунного миозита (миозит-специфические антитела и миозит-ассоциированные антитела), в случае если не удается определить диагноз, пациенту назначают ЭМГ, МРТ и/или биопсию мышц. Обязательная консультация невролога и ревматолога.

Лечение артрита включает следующие основные рекомендации:

I степень. При наличии боли в мышцах назначается ацетаминофен и/или НПВП.

II степень. Временно приостановить лечение ингибиторами ИКТ; при уменьшении интенсивности симптомов и нормальном значении КФК возобновить терапию, назначить ГК в дозе ≤ 10 мг/сут; НПВП по мере необходимости; если КФК повышена (в три раза или более), назначить ГК в дозе от 0,5 до 1 мг/кг/сут.

III–V степени: прервать лечение ингибиторами ИКТ, лечение может быть возобновлено только при $\leq$ I степени;

рассмотреть возможность применения метилпреднизолола (1–2 мг/кг/сут, внутривенно) или более высоких доз при тяжелом миозите; возможно проведение плазмафереза; рассмотреть возможность назначения внутривенного иммуноглобулина; в случае отсутствия улучшения состояния в течение 4–6 нед или ухудшения симптоматики назначить другую иммуносупрессивную терапию (метотрексат, азатиоприн или микофенолата мофетил) [23].

Ревматическая полимиалгия

I степень (небольшая ригидность и боль): оценить наличие симптомов ГКА артерии); лабораторные исследования: АНА, РФ, КФК, АЦЦП, СОЭ, СРБ.

II степень (умеренная ригидность и боль, ограничивающая самообслуживание): как для I степени; раннее направление к ревматологу.

III–IV степени (ригидность высокой степени и боль, ограничивающая самообслуживание): диагностика как для II степени.

I степень: предложить аналгезию ацетаминофеном и/или НПВП.

II степень: временно приостановить лечение ингибиторами ИКТ, при уменьшении симптоматики возобновить терапию, назначить ГК в дозе 20 мг/сут; если отмечается улучшение, снижать дозу через 3–4 нед до ≤ 10 мг/сут; если после первых 4 нед улучшение не наступило, относить пациента к III степени.

III–IV степени: отказаться от использования ингибиторов ИКТ; лечение может быть возобновлено только в случае уменьшения симптомов $\leq$ I степени; ГК 20 мг/сут; если не удается добиться улучшения, назначают метотрексат или ингибитор интерлейкина 6 [22, 24].

Заключение

Расширение показаний к применению ингибиторов ИКТ привело к появлению у пациентов ИОНР, что требует мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению онкологических пациентов. Ревматические ИОНР являются одними из опасных осложнений терапии ингибиторами ИКТ. Ревматологи должны быть осведомлены о таких осложнениях противоопухолевой терапии, поскольку от их своевременного выявления будет зависеть исход не только осложнения, но и основного заболевания. Вопросы продолжения лечения онкологического процесса и купирования ИОНР должны решаться онкологами совместно с ревматологами и другими специалистами.

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

Исследование поддержано «Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kostine M, Finckh A, Bingham CO III, Visser K, Leipe J, Schulze-Koops H, et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors [published online April 23, 2020]. *Ann Rheum Dis*. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217139
2. Реутова ЕВ, Лактионов КП, Бредер ВВ, Саранцева КА, Окружнова МА, Перегудова МВ. Иммуноопосредованные нежелательные явления, связанные с лечением препаратами, блокирующими контрольные точки Т-лимфоцитов. Злокачественные опухоли. 2016;4(20):68–76 [Reutova EV, Laktionov KP, Breder VV, Sarantseva KA, Okruzhnova MA, Peregudova MV. Immune-mediated adverse events associated with immune checkpoint inhibitors therapy. *Zlokachestvennyye opukholy* = Malignant tumours Journal. 2016; 4:68–76. (In Russ.)] doi:10.18027/2224-5057-2016-4-68-76
3. Kostine M, Cappelli LC, Calabrese C, et al. Addressing immune-related adverse events of cancer immunotherapy: how prepared are rheumatologists? *Ann Rheum Dis*. 2019; 78(6):860–862. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214748
4. Bilbao LS, González-Mazón I, Martín-Varillas JL, et al. Immune-related adverse events associated with immunotherapy. Long-term follow-up of 102 patients from a referral single center. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):1002. doi:10.1136/annrheumdis-2019-eular.7141
5. Cappelli LC, Shah AA, Bingham CO. Immune-Related Adverse Effects of Cancer Immunotherapy- Implications for Rheumatology. *Rheum Dis Clin North Amer*. 2017; 43(1):65–78. doi:10.1016/j.rdc.2016.09.007
6. Calabrese C, Kirchner E, Kontzias A, et al. Rheumatic immune-related adverse events of checkpoint therapy for cancer: case series of a new nosological entity. *RMD Open*. 2017; 3(1):1–5. doi:10.1136/rmdopen-2016-000412
7. Насонов ЕЛ. Ингибция иммунных контрольных точек и аутоиммунитет: ревматологические проблемы. *Научно-практическая ревматология*. 2018; 56(1):5–9. [Nasonov EL. Immune checkpoint inhibition and autoimmunity: rheumatological problems. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* = Rheumatology Science and Practice. 2018; 56(1):5–9. (In Russ.)]. doi:10.14412/1995-4484-2018-5-9
8. Dhenin A, Samartz V, Lejeune S, et al. Cascade of immunologic adverse events related to pembrolizumab treatment. *BMJ*. 2019; 12(6):1–7. doi:10.1136/bcr-2018-229149
9. Suarez-Almazor ME, Kim ST, Abdel-Wahab N, Diab A. Immune-Related Adverse Events With Use of Checkpoint Inhibitors for Immunotherapy of Cancer. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69(4):687–699. doi:10.1002/art.40043
10. Лепик КВ. Ингибиторы иммунных контрольных точек в терапии лимфом. Клиническая онкогематология. 2018;11(4):303–312. doi:10.21320/2500-2139-2018-11-4-303-312 [Lepik KV. Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Lymphomas. *Klinicheskaya onkogematologiya* = Clinical Oncohematology Journal. 2018;11(4):303–312. (In Russ.)]. doi:10.21320/2500-2139-2018-11-4-303-312
11. Rapoport BL. Editorial: Management of Immune-Related Adverse Events for Patients Undergoing Treatment With Checkpoint Inhibitors. *Frontiers in Oncology*. 2019;19(9):1–3. doi:10.3389/fonc.2019.00365
12. Wang C, Qiao W, Jiang Y, et al. Effect of sex on the efficacy of patients receiving immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Med*. 2019;8(8):4023–4031. doi:10.1002/cam4.2280
13. Manolios N, Schrieber L. Checkpoint inhibitors and arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):e58. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213415
14. Naidoo J, Cappelli LC, Forde PM, et al. Inflammatory Arthritis: A Newly Recognized Adverse Event of Immune Checkpoint Blockade. *Oncologist*. 2017;22(6):627–630. doi:10.1634/theoncologist.2016-0390
15. Kostine M, Rouxel L, Barnette T, et al. Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer-clinical aspects and relationship with tumour response: a single-centre prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(3):393–398. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212257
16. Sapalidis K, Kosmidis C, Michalopoulos N, et al. Psoriatic arthritis due to nivolumab administration a case report and review of the literature. *Respir Med Case Rep*. 2018;23:182–187. doi:10.1016/j.rmcr.2018.03.001
17. Touat M, Maisonneuve T, Knauss S, et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer [published correction appears in *Neurology*. 2019;93(6):280]. *Neurology*. 2018;91(10):e985–e994. doi:10.1212/WNL.00000000000006124
18. Calabrese C, Cappelli LC, Kostine M, et al. Polymyalgia rheumatica-like syndrome from checkpoint inhibitor therapy: case series and systematic review of the literature. *RMD Open*. 2019;5:e000906 doi:10.1136/rmdopen-2019-000906.
19. Kostine M, Richez C, Schaeffer T. Response to: ‘Drug-induced lupus erythematosus following immunotherapy with anti-programmed death-1 (ligand) 1’ by Michot et al and ‘Checkpoint inhibitor-associated immune arthritis’ by Arnaud et al. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(7):69. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213691
20. Tison A, Quere G, Misery L, et al. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer and preexisting autoimmune disease: a nationwide, multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(12):2100–2111. doi:10.1002/art.41068
21. Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, et al. Evaluation of Readministration of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer. *JAMA Oncol*. 2019;5(9):1310–1317. doi:10.1001/jamaoncol.2019.1022
22. Judd J, Zibelman M, Handorf E, et al. Immune-Related Adverse Events as a Biomarker in Non-Melanoma Patients Treated with Programmed Cell Death 1 Inhibitors. *Oncologist*. 2017;22(10):1232–1237. doi:10.1634/theoncologist.2017-0133
23. Gordon R, Kasler MK, Stasi K, et al. Checkpoint Inhibitors: Common Immune-Related Adverse Events and Their Management. *Clin J Oncol Nurs*. 2017;21(2):45–52. doi:10.1188/17.CJON.S2.45-52
24. Arnaud L, Lebrun-Vignes B, Salem J. Checkpoint inhibitor-associated immune arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78(7):68. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213470

Меньшикова И.В. ORCID 0000-0003-3181-5272

Строгонова В.В. ORCID 0000-0002-8871-650X

Ревматоидный артрит у пожилых: взгляд практического ревматолога

Баймухамедов Ч.^{1,2}

¹Медицинский центр болезней суставов. 160013, Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Сасбукаева 32а;
²Южно-Казахстанская медицинская академия 160019, Республика Казахстан, г. Шымкент, пл. Аль-Фараби, 1/1;

¹Shymkent medical Center of joint diseases; Shymkent, Republic of Kazakhstan;
²South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan
132a, Sasbukaeva, Shymkent 160013; 1/1, Sq. Al-Farabi, Shymkent 160019

Контакт: Чокан Баймухамедов;
shocan@mail.ru

Contact: Chokan Baimukhamedov;
shocan@mail.ru

Поступила: 02.06.2020

Анализируются актуальные проблемы ревматоидного артрита (РА) у пожилых с позиции практического врача-ревматолога, включая вопросы терминологии и диагностики, необходимость разработки классификационных критериев РА с дебютом в пожилом возрасте. Обсуждается проблема РА у пожилых в период пандемии коронавирусной болезни 2019 (COVID-19). Для выработки единых рекомендаций по РАП предлагается проведение многоцентрового международного исследования, которое может быть инициировано Лигой Евразийских Ревматологов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, пожилой возраст, COVID-19

Для ссылки. Баймухамедов Ч. Ревматоидный артрит у пожилых: взгляд практического ревматолога. Научно-практическая ревматология 2020;58 (4): 447–450.

ELDERLY-ONSET RHEUMATOID ARTHRITIS: AN OUTLOOK FROM A PRACTICING RHEUMATOLOGIST

Baimukhamedov Ch.^{1,2}

All current challenges and concerns associated with rheumatoid arthritis (RA) in the elderly are analyzed from the point of view of a practicing rheumatologist, including issues of terminology and diagnostics, the need to develop classification criteria for RA presenting at old age. This paper also discusses RA management in the elderly during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. A multicenter international study, initiated by the League of Eurasian Rheumatologists, can provide necessary insight to develop unified recommendations for RAP.

Keywords: rheumatoid arthritis; aged; COVID-19

For reference: Baimukhamedov Ch. Elderly-Onset Rheumatoid Arthritis: an outlook from a practicing rheumatologist. Nauchno-Practicheskaya Revmatologia=Rheumatology Science and Practice.2020; 58(4): 447–450 (In Russ).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-447-450

Люди стали жить дольше, ожидаемая средняя продолжительность жизни в Казахстане (как и в России) превысила 70-летний рубеж. Вероятно, эта тенденция сохранится, если пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) не внесет коррективы. Старение населения и рост аутоиммунной патологии создают предпосылки для увеличения числа больных с ревматическими болезнями (РБ). Рост заболеваемости ревматоидным артритом (РА) с возрастом — аксиома, хотя многие практические врачи считают, что РА дебютирует чаще до 40–50 лет. В 65–70 лет заболеваемость может составить 2–4% [1], тогда как в общей «взрослой» популяции это 0,8–1,2%. В базе данных медицинских и биологических публикаций, созданной Национальным центром биотехнологической информации США (PubMed) по запросу «РА и возраст» выходят более 50000 статей, что свидетельствует об актуальности этой проблемы. Удивительно, но на русском языке в последние годы практически отсутствуют серьезные статьи, в основном публикуются описания случаев. В связи с этим работа АМ Сатыбалдыева с соавт. [2], в которой обобщается 40-летний опыт исследования проблемы РА у пожилых, представляется чрезвычайно своевременной, интересной и не имеет аналогов. Тем не менее, возникает очень много вопросов, мыслей и идей, что особо подчеркивает большую актуальность проблемы. Название нашей публикации взято из другой

статьи проф. Сатыбалдыева 2004 года [3], где автор одним из первых в русскоязычной литературе подробно освятил данную тему и предложил аббревиатуру РАП (Ревматоидный Артрит Пожилых). Мы будем использовать эту аббревиатуру и в дальнейшем, как возможно самую точную, хотя немного в других временных границах.

К сожалению, как в русскоязычной, так и в англоязычной литературе нет единой общепринятой терминологии. В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения, возраст от 60 до 74 лет принято называть пожилым. Аббревиатура РАП предлагалась для РА с дебютом после 50 лет [3], хотя вероятно правильнее определить РАП как РА с началом заболевания после 60 лет. Казалось бы, небольшая разница, но для практического здравоохранения, особенно для первичного звена, очень важно иметь четко очерченное определение и возрастные границы. Итак, РАП — это пациенты с РА, который дебютировал после 60 лет, верхнюю планку возраста мы не будем ограничивать.

В англоязычной литературе, несмотря на огромный интерес к проблеме, так же нет единого названия. Примерно поровну количество публикаций делится между «Elderly-onset rheumatoid arthritis (RA)» (EORA) и «Late-onset RA» (LORA) с дефицитом или без. Кроме того, согласно тезаурусу Национальной медицинской библиотеки

США (Medical Subject Headings), возможен поиск по ключевым словам «RA AND AGED» [4–7]. По возрастным рамкам в основном разногласий нет, большинство авторов определяют EORA и LORA как РА, дебютировавший после 60 лет, хотя в некоторых публикациях учитывают пациентов только после 65 лет. Надо понимать, что речь не идет о РА, которым страдают пожилые люди давно, с дебютом до 60 лет, зачастую в поздней стадии — «end-stage RA».

Большинство исследователей сходятся в том, что РАП — это не отдельная нозология, как ювенильный РА. Но все-таки это субтип РА, который требует пристального внимания главным образом из-за мультиморбидности. Мультиморбидность при РАП, вероятно, более приемлемый термин, чем коморбидность, хотя этот вопрос требует отдельного обсуждения [8]. В большинстве случаев мы имеем дело с серьезной мультиморбидной патологией, которая существенно затрудняет дифференциальную диагностику, серьезно утяжеляет прогноз и создает трудности в терапии. У одного пациента часто встречается сочетание нескольких ассоциированных с возрастом хронических заболеваний, которые развиваются одновременно или последовательно и независимо друг от друга. Ведение таких больных требует интегрального подхода, ориентированного на мультиморбидный характер патологии [9]. Сегодня пандемия COVID-19 как никогда значимо показала нам, что пожилой возраст — это серьезнейшая проблема для всего человечества именно в силу мультиморбидности [10, 11].

Интересна проблема оценки активности РАП, обсуждаемая в статье. Применение разных инструментов для оценки активности за прошедшие годы опять же вызывает много вопросов о выработке единого стандарта. Применение DAS28 с использованием СОЭ может вести к некоторому завышению активности РА. Очень часто практические врачи забывают, что после 60 лет в норме СОЭ может быть более 30 мм/час. «Простое правило для расчета нормальной скорости оседания эритроцитов» еще в 1983 году A Miller и соавт. [12] предложили формулу для определения нормы СОЭ в зависимости от пола и возраста. В практике для упрощения вычислений (без гендерных различий) можно использовать это правило в еще более упрощенном варианте: «раздели возраст пополам». Более целесообразна оценка активности РАП по DAS28 с использованием С-реактивного белка (СРБ). При оценке активности заболевания не учитываются внесуставные (системные) проявления РАП и мультиморбидные состояния (иногда очень тяжело разграничить их), хотя мы знаем, что РА с системными проявлениями требует часто другой терапии. Проблема возрастных норм лабораторных показателей важна и при установлении диагноза. Повышение уровня ревматоидного фактора (РФ) в пожилом возрасте достаточно часто встречается в общей популяции (10% и более). Использование в классификационных критериях РА ACR/EULAR 2010 [13] наряду с РФ определение антител к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП) имеет высокую диагностическую ценность при РАП.

Серьезная проблема с точки зрения практического врача — определение функциональной недостаточности суставов (ФН) при РА. Использование различных методов определения ФН или функционального класса (ФК), а это основной инструмент для определения временной и длительной инвалидности, приводит к парадоксальной ситуации. За прошедшие 40 лет, несмотря на значительный

прогресс в терапии РА, внедрения стратегии «Лечение до достижения цели» и более ранней диагностики РА, число больных с нарушением способности к профессиональной деятельности и способности к самообслуживанию (ФК 3–4) выросло с 48% у больных 2-й когорты РА (пациенты, обследованные в 2005–2008 гг.) до 85% больных 3-й когорты (больные за 2014–2018 гг.). Надо отметить, что в 3-й когорте пациентов, с длительностью болезни менее 3 месяцев, их около 50%, это значительно больше, чем в 1-й и 2-й когортах. Можно прийти к неожиданному заключению, что современная терапия больных РА с более ранним установленным диагнозом ведет к большей инвалидизации пациентов, чем ранее. Скорее всего, это связано с рутинной современной практикой наблюдения пациентов с РАП, когда практически всем больным устанавливается ФК 3–4, что позволяет открыть лист нетрудоспособности или госпитализировать пациента. Практический врач вряд ли позволит себе выставить ФК 1–2 «пенсионерке со множеством мультиморбидных заболеваний». Впрочем, эта проблема характерна и для других РБ. Очевидно, что рост больных с ФК4 у пациентов с ранним РА требует специального анализа и, возможно, создания отдельных рекомендаций по медико-социальной экспертизе пациентов. Необходимо и дополнительное изучение причин частого выявления эрозивных изменений уже в самый ранний период (до 2–3 мес) у всех 3 когорт пациентов для детального изучения временных характеристик «терапевтического окна» у больных РАП.

Почти 80 лет назад началось обсуждение необходимости выделения отдельной подгруппы РАП [14]. Эту необходимость очень жестко подчеркнула пандемия COVID-19. В недавней статье Е.Л. Насонов [15] подчеркивал, что «...можно полагать, что инфицирование SARS-CoV-2 (как и другими вирусами) способно вызывать обострение патологического процесса, а тяжелая патология иммунной системы и сопутствующие коморбидные заболевания — утяжелять течение инфекции». Одна из новых проблем в условиях нынешней пандемии — дифференциальная диагностика поражения легких при РА и при COVID-19, если учитывать, что легкие могут поражаться при РАП с частотой около 80% чаще всего в виде интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) [16]. Накапливается все больше данных о развитии COVID-19 у пациентов с РА [17]. Интересно сформулировали эту проблему итальянские исследователи: «COVID-19 и РА: очень далеко, но очень близко!» [18]. Обращается внимание на схожесть иммунопатологических механизмов РА и COVID-19, что нашло свое отражение в успешном использовании противовоспалительных препаратов, разработанных для лечения РА [15, 19].

Мы проанализировали статистику пациентов с РА за последние годы (это более 300 больных в год) и с удивлением обнаружили, что большинство случаев — это больные старше 60 лет. Пациенты с РАП составляют более трети всех больных с РА, вероятно такая же ситуация и в государственных клиниках. Очень интересно проанализировать данные по Общероссийскому регистру больных РА (ОРЕЛ), упомянутому в статье А. М. Сатыбалдыева. Каждый из этих больных представляет собой чаще всего серьезную проблему как при постановке диагноза, так из-за сложности терапии. В нашем исследовании отмечена очень большая частота диагностических ошибок — около 20%. По нашему мнению критерии РА, разработанные

ACR/EULAR (2010) [13], не совсем оптимальны при РАП, требуется разработка специальных критериев. Вероятно, при РАП обнаружению АЦЦП надо придать большую диагностическую «ценность», чем РФ. Требуется специальное изучение значения не только СОЭ, но и колебаний концентрации СРБ, которые тесно связаны с развитием «субклинического» (low-grade) воспаления в процессе старения (inflammaging) [20]. Возможно введение показателей, имеющих отрицательную диагностическую ценность (гиперурикемия, нахождение кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости и др.). Сложности с использованием современных критериев РА в пожилом и старческом возрасте и свой вариант специальных критериев РАП мы доложили на *Всероссийском Конгрессе «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге — 2018»* и в статье по проблемам дифференциальной диагностики РАП [21].

Подходы к диагностике и лечению, разработанные ведущими ассоциациями ревматологов Америки и Европы, быстро внедряются в практику и влияют на ревматологическую службу во всем мире [22, 23]. В последние годы возникла потребность объединить усилия клиницистов и исследователей и основательно подойти к адаптации клинических рекомендаций ведущих ассоциаций ревматологов на региональном уровне, в первую очередь на евразийском пространстве [24]. Создание клинических рекомендаций и протоколов лечения для небольших

стран затруднено, в том числе по экономическим причинам. В то же время адаптация и трезвый анализ международных рекомендаций в различных социальных, экономических, генетических и религиозных условиях без сомнения необходим. С нашей точки зрения, деятельность Лиги Евразийских Ревматологов (президент — академик РАН Е.Л. Насонов) должна скоординировать работу национальных ассоциаций и способствовать выработке единых рекомендаций, в том числе и для РАП, на евразийском пространстве. В социальном и экономическом плане и по уровню развития ревматологии и медицины в целом мы достаточно схожи. Для выработки единых рекомендаций по РАП без сомнения необходимо проведение многоцентрового международного исследования, которое может быть инициировано Лигой евразийских ревматологов. Было бы очень важно обсудить это на планируемом 24–26 сентября 2020 года Пятом Евразийском конгрессе ревматологов в Москве.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Villa-Blanco JJ, Calvo-Alén J. Elderly onset rheumatoid arthritis: differential diagnosis and choice of first-line and subsequent therapy. *Drugs Aging*. 2009;26(9):739–750. doi:10.2165/11316740-000000000-00000
- Сатыбалдыев АМ, Демидова НВ, Гриднева ГИ и др. Клиническая характеристика трех когорт раннего ревматоидного артрита с поздним началом (в возрасте 50 лет и старше). Обобщение 40-летнего опыта. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):140–146 [Satybalдыеv AM, Demidova NV, Gridneva GI, et al. Clinical characteristics of three cohorts of patients with early- and late-onset rheumatoid arthritis (at 50 years or older). Generalization of 40 years' experience. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):140–146 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-140-146
- Сатыбалдыев АМ. Ревматоидный артрит у пожилых. Научно-практич. ревматол. 2004; 62 (2): 85 [Satybalдыеv AM. Rheumatoid arthritis in the Elderly. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004; 62 (2): 85 (in Russ.)]
- Van Schaardenburg D, Breedveld FC. Elderly-onset rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1994;23(6):367–378. doi:10.1016/0049-0172(94)90087-6
- Yazici Y, Paget SA. Elderly-onset rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2000;26(3):517–526. doi:10.1016/s0889-857x(05)70154-x
- Soubrier M, Mathieu S, Payet S, Dubost JJ, Ristori JM. Elderly-onset rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2010;77(4):290–296. doi:10.1016/j.jbspin.2010.04.004
- Serhal L, Lwin MN, Holroyd C, Edwards CJ. Rheumatoid arthritis in the elderly: Characteristics and treatment considerations. *Autoimmun Rev*. 2020;19(6):102528. doi:10.1016/j.autrev.2020.102528
- Гордеев АВ, Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):362–365 [Gordeev AV, Galushko EA, Nasonov EL. The concept of multimorbidity in rheumatological practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):362–365. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-362-365>
- Лила АМ, Гордеев АВ, Олюнин ЮА, Галушко ЕА. Мультиморбидность в ревматологии. От комплексной оценки болезни — к оценке комплекса болезней. Современная ревматология. 2019;13(3):4–9 [Lila AM, Gordeev AV, Olyunin YuA, Galushko EA. Multimorbidity in rheumatology. From comprehensive assessment of disease to evaluation of a set of diseases. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):4–9 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-3-4-9
- Fuellen G, Liesenfeld O, Kowald A, et al. The preventive strategy for pandemics in the elderly is to collect in advance samples & data to counteract chronic inflammation (inflammaging). *Ageing Res Rev*. 2020;62:101091. doi:10.1016/j.arr.2020.101091
- Nikolich-Zugich J, Knox KS, Rios CT, Natt B, Bhattacharya D, Fain MJ. SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes [published correction appears in *Geroscience*. 2020 May 3]. *Geroscience*. 2020;42(2):505–514. doi:10.1007/s11357-020-00186-0
- Miller A., Green, M., & Robinson, D. (1983). Simple rule for calculating normal erythrocyte sedimentation rate. *BMJ*, 286(6361), 266–266. doi:10.1136/bmj.286.6361.266
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1580–8. doi:10.1136/ard.2010.138461
- Schnell A: The clinical features of rheumatic infection in the old. *Acta Med Scand* 1941; 106:345–350
- Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):123–132 [Nasonov E.L. CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19): A RHEUMATOLOGIST'S THOUGHTS. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):123–132. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2020-123-132>

16. Messina R, Guggino G, Benfante A, Scichilone N. Interstitial Lung Disease in Elderly Rheumatoid Arthritis Patients. *Drugs Aging*. 2020;37(1):11-18. doi:10.1007/s40266-019-00727-z
17. Gianfrancesco MA, Hyrich KL, Gossec L, et al. Rheumatic disease and COVID-19: initial data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance provider registries. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(5):e250-e253. doi:10.1016/S2665-9913(20)30095-3
18. Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmun Rev*. 2020;19(5):102523. doi:10.1016/j.autrev.2020.102523.
19. Schett G, Manger B, Simon D, Caporali R. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(8):465-470. doi:10.1038/s41584-020-0451-z
20. Li ZH, Zhong WF, Lv YB, et al. Associations of plasma high-sensitivity C-reactive protein concentrations with all-cause and cause-specific mortality among middle-aged and elderly individuals. *Immun Ageing*. 2019;16:28. doi:10.1186/s12979-019-0168-5
21. Баймухамедов ЧТ, Махмудов ША. Ревматоидный артрит в сочетании с подагрой у пожилых: проблемы дифференциальной диагностики. *Медицина (Алматы)*. 2019;(201): 17-25 [Baymukhamedov Ch., Makhmudov Sh. Coexistent rheumatoid arthritis and gout in the aged: problems of differential diagnostics. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2019;3 (201):17-25 (In Russ.)]. doi: 10.31082/1728-452X-2019-201-3-17-2
22. Smolen JS, Landewé 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;79(6):685-699. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216655
23. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(5):625-639. doi:10.1002/acr.21641
24. Гаспарян АЮ, Баймухамедов ЧТ, Тогизбаев ГА. Налаживание профессионального сотрудничества ревматологов на евразийском пространстве. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):110-111. [Gasparyan AYU, Baimukhamedov CT, Togizbayev GA. Building professional collaboration for Eurasian rheumatologists. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya= Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):110-111. (In Russ.)]. doi:10.14412/1995-4484-2017-110-111

Ранние результаты эндопротезирования тазобедренного сустава у больных системной красной волчанкой

Муханов В.В.¹, Макаров С.А.², Макаров М.А.², Попкова Т.В.²

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
¹115682, Москва, Ореховый бульвар, 28
²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

¹Federal Research and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency, Moscow, Russia;
²VA Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
¹28, Orekhovy Boulevard, Moscow 115682
²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Виктор Викторович Муханов; victormukhanov@mail.ru

Contact: Viktor Mukhanov; victormukhanov@mail.ru

Поступила 18.02.2020

Цель исследования — проанализировать результаты хирургического лечения пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) в ранние сроки после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава (ТЭТС). **Материалы и методы.** В исследование вошло 42 пациента с СКВ, осложненной остеонекрозом (ОН) головки бедренной кости, которым выполнено 59 операций тотального эндопротезирования тазобедренного сустава (ТЭТС) в отделении травматологии и ортопедии ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой в период с 1998 по 2013 г. До операции и через 1 год после ТЭТС с целью оценки ранних результатов оперативного лечения пациентов производилась оценка активности основного заболевания по шкале Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K), тяжести необратимых изменений внутренних органов по индексу повреждения Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR), клинико-функционального состояния тазобедренного сустава по шкале Харриса, а также интенсивности по шкале ВАШ.

Результаты. Через год наблюдения после ТЭТС отмечено достоверное уменьшение интенсивности боли по ВАШ, улучшение по шкалам Харриса с $40,0 \pm 14,9$ (от 13,8 до 82,7) до $80,8 \pm 12$ (46,7–96,0) баллов, активности СКВ по шкале SLEDAI-2K: от 0 до 20 баллов (медиана 4 [4; 8]) до 0 до 43 баллов (медиана 0 [0; 4]). Общее число осложнений составило 10,2%, в том числе вывих бедренного компонента, парез малоберцового нерва, перипротезный перелом, тромбоз вен, замедленное заживление раны. Летальности у пациентов не отмечено.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ТЭТС у пациентов с СКВ приводит к достоверному снижению интенсивности боли и увеличению функциональной активности.

Ключевые слова: системная красная волчанка; остеонекроз; тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава.

Для ссылки: Муханов В.В., Попкова Т.В., Макаров М.А., Макаров С.А. Ранние результаты эндопротезирования тазобедренного сустава у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология 2020, 58 (4): 451–455.

EARLY SURGICAL OUTCOMES AFTER TOTAL HIP REPLACEMENT IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS

Mukhanov V.V.¹, Makarov S.A.², Makarov M.A.², Popkova T.V.²

Objective. To analyze early surgical outcomes after total hip replacement in systemic lupus erythematosus (SLE) patients.

Subjects and Methods. The study included 42 SLE patients with femoral head osteonecrosis (ON) undergoing 59 total hip replacement (THR) surgeries at the traumatology and orthopedics department of VA Nasonova Research Institute of Rheumatology during 1998–2013 yy. All patients were thoroughly evaluated at baseline and one year after surgery using the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K), damage index (DI) of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) to assess the degree of irreversible organ damage, Harris hip function scale, and VAS for pain intensity to assess early results of THR procedure.

Results. Significant improvement of pain intensity was documented based on VAS assessments, as well as hip function improvement from $40,0 \pm 14,9$ (13,8 – 82,7) to $80,8 \pm 12$ (46,7–96,0) scores based on Harris scale, improvement of SLE activity based on SLEDAI-2K assessment: from 0–20 scores (median 4[4;8]) at baseline to 0–43 scores (median 0[0;4]) at one year, and DI – from 0–12 (median 3[2;5]) to 0–15 scores one year after THR procedure. Complications including dislocation of femoral component, peroneal nerve paralysis, periprosthetic fracture, venous thrombosis, and delayed wound healing were documented totally in 10,2% of patients. No post-surgery deaths occurred.

Conclusion. The results obtained are indicative of better pain control and improved hip function following THR in SLE patients.

Key words: systemic lupus erythematosus; osteonecrosis; total hip replacement.

Reference: Mukhanov BB, Popkova T.V., Makarov M.A., Makarov S.A. Early results of total hip replacement in systemic lupus erythematosus patients. Nauchno-Practicheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice.2020; 58(4): 451–455 (In Russ).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-451-455

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1, 2]. Потенциально тяжелым осложнением СКВ являются остеонекроз (ОН) тазобедренного сустава (обычно двусторонний) [3], который развивается у 5–40% больных СКВ [4, 5], а у 4–15% всех пациентов осложняется выраженными болями, нарушением функции сустава, снижением качества жизни и инвалидизацией [6, 7].

Хирургические методы лечения ОН головки бедренной кости, включающие остеотомию бедра [8], различные варианты костной декомпрессии [9] и трансплантации кости [10], показали низкую эффективность. В настоящее время «золотым стандартом» лечения является тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (ТЭТС) [11]. По мере накопления опыта ТЭТС у больных СКВ послеоперационные исходы и частота осложнений представляют особый интерес [12, 13].

Цель работы — проанализировать результаты ТЭТС у пациентов с СКВ в ранние сроки после хирургического лечения

Материалы и методы

В исследование вошло 42 пациента с диагнозом СКВ, осложненным ОН головки бедренной кости, которым проводилось ТЭТС в отделении травматологии и ортопедии ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой в период

Таблица 1. Общая клиническая характеристика больных СКВ, включенных в исследование

Показатель	Число больных (%)
Пол: Мужской	5 (8,5%)
Женский	54 (91,5%)
Средний возраст, годы (М±σ)	36,8±13,2
Длительность заболевания, годы (Ме [25; 75])	9,5 [5,0; 18,3]
Длительность заболевания на момент развития остеонекроза, годы, Ме [25; 75])	6,0 [2,0; 16,5]
Длительность ОН на момент эндопротезирования, годы (Ме [25; 75])	3,0 [1,5; 4,5]
Инвалидность	
1 группа	12 (21,1%)
2 группа	28 (49,1%)
3 группа	4 (7,0%)
Индекс массы тела больше нормы ИМТ, >25 кг/м ²	33 (56,9%)
Активность заболевания:	
Нет активности (SLEDAI 2K, 0 баллов)	11 (19%)
Низкая степень активности (SLEDAI 2K, 1–5 баллов)	31 (53%)
Средняя степень активности (SLEDAI 2K, 6–10 баллов)	5 (8%)
Высокая степень активности (SLEDAI 2K, 11–19 баллов)	10 (17%)
Очень высокая активность (SLEDAI 2K, более 20 баллов)	2 (3%)
Индекс повреждения (SLICC) до операции	
0 баллов — отсутствие повреждений	2 (3%)
1 балл — низкий ИП	12 (20%)
2–4 баллов — средний ИП	29 (49%)
Более 4 — высокий ИП	16 (27%)

с 1998 по 2013 г. Диагноз СКВ устанавливали на основании диагностических критериев ACR [14]. Активность СКВ оценивали по шкале SLEDAI-2K [15]. Тяжесть необратимых изменений внутренних органов определяли по индексу повреждения SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index) [15]. Для оценки клинико-функционального состояния тазобедренного сустава до и после операции использовали шкалу Харриса (Harris Hip Score) [16], включающую оценку боли, функцию, деформацию и амплитуду движений в суставе. Оценку результатов тестирования проводили перед операцией и через 1 год после операции. У каждого пациента при объективном осмотре анализировали походку, изменение длин конечностей, объем движений в оперированном суставе. Интенсивность боли оценивали с применением международной визуальной аналоговой шкалы ВАШ (визуальная аналоговая шкала) [17]. Ограничение способности к самообслуживанию оценивалось общепринятым методом.

Клиническая характеристика пациентов с СКВ до оперативного лечения представлена в табл. 1.

В исследуемой группе пациентов преобладали женщины (91,5%). Возраст на момент проведения эндопротезирования варьировал от 18 до 78 лет и в среднем составлял 36,8±13,2 лет. При этом чуть более половины больных (50,8%) были в возрасте младше 35 лет. 56,9% пациентов имели ИМТ >25 кг/м². Несмотря на преимущественно молодой трудоспособный возраст, только 29,3% пациентов с СКВ продолжали работать, 77,2% больных имели различные группы инвалидности, большинство (49,1%) — 2 группу, 21,1% — 1 группу и 7,0% — 3 рабочую группу. Длительность заболевания с момента появления симптомов болезни до включения в исследование составляла от 2 до 43 лет. Длительность ОН на момент проведения ТЭТС колебалась от 1 до 13 лет. У 42% пациентов развитие ОН имело место уже в первые 3 года от дебюта заболевания. У подавляющего большинства пациентов (80%) оперативное лечение проводилось при отсутствии активности или умеренной активности СКВ, и только у 20% пациентов определялась высокая активность СКВ. Перед оперативным вмешательством 73% пациентов имели низкий и средний индекс повреждений и 27% — высокий индекс повреждений. Терапия ГК проводилась у 98,3% пациентов, средняя суточная доза в пересчете на преднизолон составляла 8,7 мг/сут, средняя длительность приема — 9,2 лет. Иммуносупрессивную терапию получали 63% больных, в первую очередь гидроксихлорохин (35%), а также циклофосфамид (7%), метотрексат (7%) и азатиоприн (13,5%).

Пациентам с СКВ установлены 31 тотальный эндопротез компании Zimmer (5 бедренных компонентов из 30 являлись цементной фиксации), 12 больным имплантированы бесцементные эндопротезы Biomet (1 вертлужный компонент был цементной фиксации), 6 пациентам DePuy, в 3 случаях применены импланты компании Osteomed, одному пациенту установлен тотальный цементный эндопротез фирмы «Протек» и в 6 случаях применены бесцементные эндопротезы Stryker.

Результаты и обсуждение

Одним из показателей, определяющих эффективность ТЭТС, является интенсивность боли. Перед оперативным лечением интенсивность боли составляла в среднем 6,1±1,5 см по ВАШ (от 3 до 9 баллов). Более половины

пациентов (52,6%) испытывали сильную боль, боль средней интенсивности — 22,8% и умеренной интенсивности — 24,6% пациентов. Через год после оперативного вмешательства у 50,9% пациентов боль отсутствовала, 33,3% пациентов отмечалась боль низкой интенсивности (10–20 мм), боль умеренной и средней интенсивности продолжали испытывать 5,3 и 8,7% пациентов соответственно, и только у 1 пациента сохранились боли высокой интенсивности (70 мм). До оперативного лечения дополнительной опорой при ходьбе пользовались 83,1% пациентов, 40,7% — тростью и 42,4% — костылями. Через год после операции потребность в дополнительной опоре сохранилась лишь у 33,9% пациентов, которые пользовались тростью. Перед оперативным лечением у большинства пациентов наблюдалось значительное уменьшение объема движений в тазобедренном суставе. Так, сгибание менее 90° отмечалось у 49,1% пациентов, отведение менее 15° — у 67,8%, а ограничения наружной и внутренней ротации выявлялось у 91,5% больных. После ТЭТС у всех пациентов определялось значительное увеличение амплитуды движений в оперированном суставе: у всех пациентов был восстановлен объем сгибания–разгибания, ограничение отведения сохранялось лишь у 1,9% пациентов, а ротации — у 3,8%. При этом практически у всех пациентов была восстановлена длина конечностей, и только у 1 пациента разница в длине конечностей составила 3 см.

Перед операцией более чем у половины пациентов (59,6%) возникали трудности в самообслуживании II и III степени. Через год после операции способность к самообслуживанию была восстановлена практически у всех больных, и только у 2 пациентов сохранялись значительные трудности при самообслуживании.

Общая оценка состояния тазобедренного сустава до операции составляла в среднем $40,0 \pm 14,9$ (от 13,8 до 82,7) баллов. После 1 года наблюдения функциональная способность сустава значительно улучшилась и находилась в пределах 46,7–96,0 баллов (в среднем $80,8 \pm 12,4$ балла) (рис. 1).

По индексу Harris через 1 год наблюдения отличный результат оперативного лечения удалось сохранить у 26,3% пациентов, хороший результат — у 31,6%, удовлетворительный — у 19,3%, неудовлетворительный — у 22,8%. Таким образом, при анализе динамики состояния пациентов в течение года после проведенного оперативного лечения установлено, что лишь у одного пациента отмечено ухудшение функционального состояния на фоне обострения СКВ.

В исследуемой группе больных СКВ колебания активности заболевания (SLEDAI-2K) были

значительными: от 0 до 20 (медиана 4 [4; 8]) баллов до операции и от 0 до 43 (медиана 0 [0; 4]) баллов через год после операции. Индекс повреждения (ИП) до операции колебался от 0 до 12 (медиана 3 [2; 5]) баллов до операции и от 0 до 15 медиана 1 [0; 3] баллов через 1 год после операции. У 53% отмечено снижение активности, у 46% пациентов динамика активности отсутствовала, у 2% пациентов наблюдалось обострение СКВ (рис. 2).

Общее число осложнений, связанных с оперативным лечением, составило 10,2%. Все осложнения возникали либо интраоперационно, либо в первые несколько месяцев после операции. Летальности у пациентов в течение года наблюдения не отмечено. За этот период только у одного пациента после проведенного первичного эндопротезирования тазобедренного сустава потребовалась ревизионная операция в связи с вывихом бедренного компонента эндопротеза через 5 мес после операции. У двух пациентов после операции развился парез малоберцового нерва; у одной пациентки интраоперационно произошел перипротезный перелом, потребовавший наложение накостного остеосинтеза серкляжной проволокой; у одного после операции

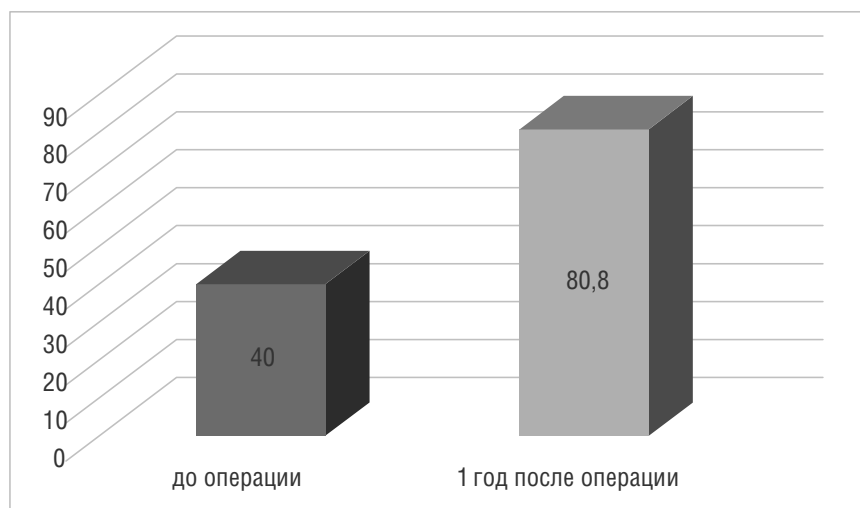


Рис. 1. Оценка состояния тазобедренного сустава по индексу Harris (средние значения) у пациентов с СКВ до и после ТЭТС.

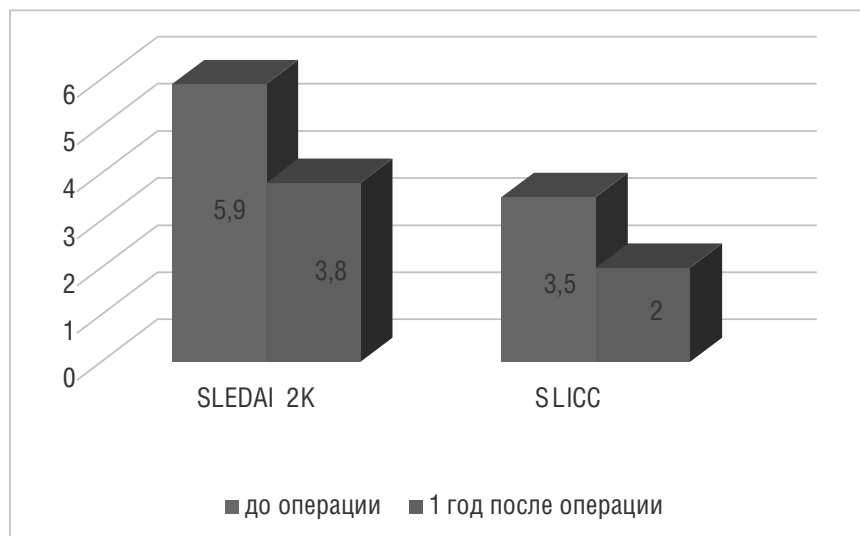


Рис. 2. Динамика активности (SLEDAI 2K) и индекса повреждения (SLICC) у пациентов с СКВ до и после ТЭТС

выявлен тромбоз глубоких вен голени; в одном случае отмечалось замедление заживления раны, потребовавшее длительной антибиотикотерапии.

Полученные результаты свидетельствуют о значительной положительной динамике состояния пациентов с СКВ после ТЭТС и низкой частоте осложнений в течение 1 года наблюдения, что соответствует данным литературы [18]. В нашем исследовании было зарегистрировано 1 интраоперационное осложнение в виде перипротезного перелома бедренной кости (1,7%), в то время как, по данным литературы, это осложнение отмечено у 3,4% пациентов [19]. Частота развития пареза малоберцового нерва в послеоперационном периоде составило 3,4%, в то время как, по данным других авторов, частота этого осложнения имела место у 7,1–10,0% пациентов [20, 21]. У 1,7% пациентов в раннем послеоперационном периоде развилась поверхностная инфекция в пределах подкожно-жировой клетчатки, потребовавшая антибактериальной терапии. По данным литературы, частота этого осложнения у пациентов с СКВ выше: от 3 до 31% [11, 19, 21, 22]. Только у 1 пациента (1,7%) диагностирован тромбоз глубоких вен голени

оперированной конечности, в то время как, по данным других авторов, развитие венозных тромбозов имело место у 5,2% пациентов [19].

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности ТЭТС при СКВ, проявляющейся в снижении (или полном устранении) боли в оперированном суставе, нормализации функциональной активности и низкой частоте осложнений, связанных с оперативным лечением.

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 написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорара за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kaul A, Gordon C, Crow MK, et al. Systemic lupus erythematosus. Nat Rev Dis Primers. 2016; 2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39
- Насонов ЕЛ. Системная красная волчанка. В кн.: Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 113–41. [Nasonov EL. Systemic lupus erythematosus. In: Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii = Russian Clinical Recommendations. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 113–41 (In Russ.)]
- Oinuma K, Harada Y, Nawata Y, et al. Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after starting high dose corticosteroid treatment. Ann Rheum Dis. 2001; 60:11458. doi: 10.1136/ard.60.12.1145
- Prasad R, Ibanez D, Gladman DD, Urowitz MB. The role of non-corticosteroid related factors in osteonecrosis (ON) in SLE: a nested case–control study of inception patients. Lupus. 2007; 16:157–62. doi: 10.1177/0961203306075771
- Nevskaya T, Gamble MP, Pope JE. A meta-analysis of avascular necrosis in systemic lupus erythematosus: prevalence and risk factors. Clin Exp Rheumatol. 2017;35(4):700–710
- Gladman DD, Dhillon N, Su J, Urowitz MB. Osteonecrosis in SLE: prevalence, patterns, outcomes and predictors. Lupus. 2018; 27(1):76–81. doi: 10.1177/0961203317711012
- Abu-Shakra M, Buskila D, Shoenfeld Y. Osteonecrosis in patients with SLE. Clin Rev Allergy Immunol. 2003; 25:13–24. doi: 10.1385/CRIAI:25:1:13.
- Sakano S, Hasegawa Y, Torii Y, Kawasaki M, Ishiguro N. Curved intertrochanteric varus osteotomy for osteonecrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Br. 2004; 86(3):359–65. doi: 10.1302/0301-620x.86b3.14383
- Maniwa S, Zishikori T, Furukawa S. Evaluation of core decompression for early osteonecrosis of the femoral head. Arch Orthop Trauma Surg. 2000; 120(5-6):241–4. doi: 10.1007/s0040200504
- Judetand H, Gilbert A. Long-term results of free vascularized fibular grafting for femoral head necrosis. Clin Ortho Related Res. 2001; 386:114–119
- Issa K, Naziri Q, Rasquinha VJ, Tatevossian T, Kapadia BH, Mont MA. Outcomes of primary total hip arthroplasty in systemic lupus erythematosus with a proximally-coated cementless stem. J Arthroplasty. 2013; 28(9):1663–6. doi: 10.1016/j.arth.2013.02.024
- Kasturi S, Goodman S. Current perspectives on arthroplasty in systemic lupus erythematosus: rates, outcomes, and adverse events. Curr Rheumatol Rep. 2016; 18(9):59. doi: 10.1007/s11926-0160608-6 62
- Kennedy JW, Khan W. Total hip arthroplasty in systemic lupus erythematosus: a systematic review. Int J Rheumatol. 2015; 475489. doi: 10.1155/2015/475489
- Hochberg MC. Updating the American College of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1997;40:1725 doi:10.1002/art.1780400928
- Асеева ЕА, Соловьев СК, Насонов ЕЛ. Современные методы оценки активности системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2013; 51(2):186–200 [Aseeva EA, Solovyev SK, Nasonov EL. Current methods for evaluating the activity of systemic lupus erythematosus. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2013; 51(2):186–200. (In Russ.)]. doi:10.14412/1995-4484-2013-648
- Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation. J Bone Joint Surg Am. 1969; 51(4):737–755.
- Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). Arthritis Care Res (Hoboken). 2011; 63(Suppl 11):S240–52. doi: 10.1002/acr.20543
- Муханов ВВ, Рыбников АВ, Попкова ТВ, Макаров МА. Эндопротезирование тазобедренных суставов у пациентов с системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):191–197 [Mukhanov VV, Rybnikov AV, Popkova TV, Makarov MA. Hip arthroplasty in patients with systemic lupus erythematosus. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(2):191–197. (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2020-191-197
- Chen PG, Lin CC. Total hip arthroplasty in patients with systemic lupus erythematosus. Taiwan Yi Xue Hui Za Zhi. 1987; 86(3):299–306.

20. Chen YW, Chang JK, Huang KY, Lin GT, Lin SY, Huang CY. Hip arthroplasty for osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus. Kaohs J Med Sci. 1999; 15(12):697–703
21. Brinker MR, Rosenberg AG, Kull L, Galante JO. Primary total hip arthroplasty using noncemented porouscoated femoral components in patients with osteonecrosis of the femoral head. J Arthroplasty. 1994; 9(5):457-68. doi: 10.1016/0883-5403(94)90091-4
22. Merayo-Chalico J, Gonzalez-Contreras M, Ortiz Hernandez R. Total hip arthroplasty outcomes: An 18-year experience in a single center: is systemic lupus erythematosus a potential risk factor for adverse outcomes. J Arthroplasty. 2017; 32(11):3462-3467. doi: 10.1016/j.arth.2017.06.021

Муханов В.В. <https://orcid.org/0000-0003-1645-8377>

Попкова Т.В. <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>

Макаров М.А. <https://orcid.org/0000-0002-56267404>

Макаров С.А. <https://orcid.org/0000-0001-8563-0631>

COVID-19 у пациентки с АНЦА-ассоциированным системным васкулитом, получавшей анти-В-клеточную терапию ритуксимабом

Бекетова Т.В.¹, Бланк Л.М.¹, Лиля А.М.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Москва, Россия;
²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
²125993, Москва, Баррикадная ул., дом 2/1, строение 1.

¹VA Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;
²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522;
²2/1 Barrikadnaya St., Build 1, Moscow, 125993

Контакты: Бекетова Татьяна Валентиновна; tvbek@rambler.ru

Contact: Beketova Tatyana; tvbek@rambler.ru

Поступила: 19.05.2020

Несмотря на большое число публикаций, посвященных коронавирусной болезни 2019 (coronavirus disease – 2019; COVID-19), в настоящее время представления о проблеме находятся лишь на этапе становления. Представлено клиническое наблюдение COVID-19 у пациентки с ремиссией АНЦА-СВ, получавшей лечение анти-В-клеточным препаратом ритуксимаб (РТМ). Через месяц после введения РТМ диагностирована инфекция COVID-19 с двусторонней пневмонией средней степени тяжести, лихорадкой и внелегочными проявлениями, включая поражение желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы. Обсуждаются немногочисленные сведения о применении РТМ в период пандемии COVID-19 и вопросы влияния деплеции В-клеток на течение и исходы COVID-19. Собственное наблюдение и доступные данные литературы не дают оснований относить лечение РТМ к факторам риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19. Исключительно важным является дальнейший анализ случаев COVID-19 у пациентов с АНЦА-СВ и другими иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями.

Ключевые слова: COVID-19, ритуксимаб, В-клетки, АНЦА, системный васкулит.

Для ссылки: Бекетова Т.В., Бланк Л.М., Лиля А.М. COVID-19 у пациентки с АНЦА-ассоциированным системным васкулитом, получавшей анти-В-клеточную терапию ритуксимабом. Научно-практическая ревматология 2020;58 (4):456–462.

COVID-19 IN A PATIENT WITH ANCA-ASSOCIATED SYSTEMIC VASCULITIS, RECEIVING ANTI-B CELL THERAPY (RITUXIMAB)

Beketova T.V.¹, Blank L.M.¹, Lila A.M.^{1,2}

Despite numerous publications on COVID-19, at present, conceptual thinking of the problem is only at a nascent stage. Treatment of patients with ANCA-associated systemic vasculitis (AAV) during the COVID-19 pandemic is one of the relevant issues. Management of COVID-19 in AAV patients undergoing anti-B cell therapy with rituximab (RTM) requires comprehensive reasoning. This paper presents a case report about COVID-19 in a 59-year-old female with AAV in remission, who was previously treated with RTM. COVID-19 was diagnosed one month after the last RTM administration; there were moderate bilateral pneumonia, fever, and extrapulmonary manifestations, including lesions of the gastrointestinal tract and central nervous system. Clinical outcome of COVID-19 was favorable, with no signs of respiratory failure, and CRP values did not exceed 29 mg/l. We discuss published data on RTM use during COVID-19 pandemic and the effects of B cells and their depletion on the course and outcomes of COVID-19. Our case report and available published data do not allow to consider RTM therapy as a factor associated with severe course of COVID-19 and adverse outcome. Further analysis of COVID-19 in patients with AAV and other rheumatic diseases is important.

Keywords: COVID-19, rituximab, B cells, ANCA, vasculitis.

For reference: Beketova T.V., Blank L.M., Lila A.M. COVID-19 in a patient with ANCA-associated systemic vasculitis, receiving anti-B cell therapy (rituximab) Nauchno-Practicheskaya Revmatologia=Rheumatology Science and Practice.2020; 58(4): 456–462 (In Russ).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-456-462

Несмотря на большое число публикаций, посвященных коронавирусной болезни 2019 (coronavirus disease – 2019; COVID-19), в настоящее время представления о проблеме находятся лишь на этапе становления. Отличительной чертой пандемии коронавируса нового типа стала широкая клиническая гетерогенность от бессимптомного носительства COVID-19 до тяжелой патологии легких с дыхательной недостаточностью, острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), тромбофилией и полиорганом поражением [1, 2]. Несмотря на то что в последнее время клинические аспекты COVID-19 хорошо описаны, иммунологические основы заболевания менее ясны. Лечение больных системными

васкулитами (СВ), ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) и другими иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) во время пандемии COVID-19, является одним из актуальных проблем.

АНЦА-СВ — это группа тяжелых жизнеугрожающих аутоиммунных заболеваний, характеризующихся некротизирующим васкулитом с преимущественным вовлечением мелких сосудов, что ассоциируется с гиперпродукцией АНЦА. При АНЦА-СВ признаки поражения верхних дыхательных путей, легких и почек являются типичными клиническими проявлениями [3], в ряде случаев активная стадия АНЦА-СВ осложняется

развитием артериальных и венозных тромбозов [4]. Это может ухудшать прогноз COVID-19, поскольку тяжелое течение чаще отмечается у пациентов с хроническими заболеваниями легких, хронической болезнью почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями. В свою очередь, при тяжелом COVID-19, наряду с пневмонией может развиваться поражение почек, сердца, желудочно-кишечного тракта, кожи, центральной нервной системы [5–9], отмечаются значительные нарушения системы гемостаза, сопровождающиеся тромбозами легочных артерий и другими тромботическими осложнениями, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) [2, 10–12].

Некоторые особенности COVID-19 тяжелого течения свидетельствуют о присутствии во время противовирусного ответа патологических реакций, способствующих развитию генерализованной дисфункции микроциркуляторного русла, каскада воспалительных реакций и гиперкоагуляции [2, 5, 7, 11]. Тяжелое и катастрофическое течение COVID-19 осложняется иммунопатологической реакцией с высвобождением широкого спектра провоспалительных цитокинов и хемокинов [13]. Высокая сывороточная концентрация интерлейкина (ИЛ) 6, ферритина и Д-димера ассоциируется с тяжелым течением COVID-19 и риском летального исхода [11, 12]. Для лечения пациентов с тяжелым COVID-19 применяют глюкокортикоиды (ГК), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), включая ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 6 и ингибиторы янус-киназ [13].

До внедрения ГК АНЦА-СВ были фатальными заболеваниями, лечение циклофосфаном (ЦФ) и ГК значительно улучшило прогноз, но их применение сопряжено со значительными неблагоприятными реакциями [14] и может быть недостаточно эффективно. Внедрение анти-В-клеточной терапии ритуксимабом (РТМ) позволило улучшить прогноз АНЦА-СВ и в большинстве случаев поддерживать устойчивую ремиссию заболевания [15]. В настоящее время остаются открытыми вопросы, касающиеся течения COVID-19 на фоне лечения генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), в том числе РТМ. Вместе с тем нельзя не учитывать риски при отмене лечения РТМ в период пандемии, поскольку это может привести к рецидиву АНЦА-СВ. Случай COVID-19 у пациентов, получающих анти-В-клеточную терапию, требует всестороннего анализа. Приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациентка, 59 лет, страдающая артериальной гипертензией, с 2016 г. наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом «гранулематоз с полиангиитом (ГПА)». Заболевание характеризовалось поражением ЛОР-органов (в виде некротического ринита, полисинусита, двустороннего отита и мастоидита), конъюнктивитом, артралгиями и вовлечением легких с картиной мелких множественных очагов в легочной ткани при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). Диагноз был подтвержден выявлением гиперпродукции АНЦА со специфичностью к протеиназе 3. Индукционная терапия включала ЦФ в суммарной дозе 6 г, ГК внутривенно (в/в) и внутрь. Максимальная доза метипреда (МП) назначавшегося внутрь составляла 24 мг в сутки. Несмотря на проводимое лечение, не была достигнута полная ремиссия заболевания. Отмечалась непереносимость метотрексата (МТ) и азатиоприна в виде гепатотоксичности. С декабря 2017 г. проводится анти-В-клеточная терапия РТМ (суммарно 3,5 г), на фоне которого достигнута полная деплеция CD19+ В-клеток и ремиссия заболевания,

что позволило в марте 2019 г. отменить МП. В связи с выявленным дефицитом IgG повторно вводили в/в человеческий иммуноглобулин, последний раз в апреле 2019 г.

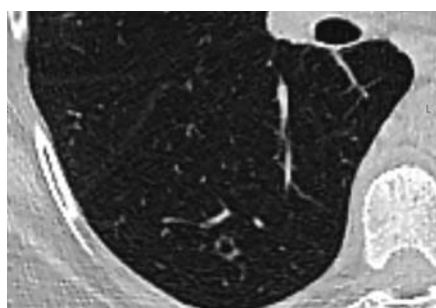
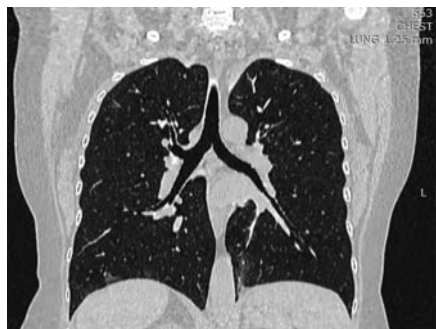
3 марта 2020 г. на фоне стабильного состояния и отсутствия лабораторных признаков воспалительной активности в связи с появлением в циркуляции CD19+ В-клеток (0,8%) проведен поддерживающий курс лечения РТМ в/в 500 мг с премедикацией МП в/в 250 мг. IgG 5,5 г/л.

Через месяц, 6 апреля, остро возникла лихорадка до 39 °С с ознобом, сонливость, головная боль в горле, заложенность носа. Через два дня присоединился сухой кашель, тошнота, ощущение дискомфорта в животе, диарея, головокружение, усилилась слабость. 8 апреля при исследовании мазка из носоглотки на COVID-19 результат полимеразной цепной реакции (ПЦР) отрицательный. С пятого дня заболевания отмечена одышка при небольшой физической нагрузке. При обследовании 11 апреля СОЭ 13 мм/ч, лейкоциты $4,5 \times 10^9$ /л, лимфоциты $1,6 \times 10^9$ /л, нейтрофилы $2,4 \times 10^9$ /л, палочкоядерные лейкоциты 1%, тромбоциты 231×10^9 /л. 14 апреля, на 9 день болезни, состояние без улучшения, SpO₂ 98%, выполнена МСКТ органов грудной клетки, выявившая двусторонние множественные фокусы уплотнения легочной ткани по типу матового стекла размером от 16 до 21 мм с участками консолидации в S10 справа (рис. 1 А). При повторном исследовании мазка из носоглотки получен положительный результат ПЦР на COVID-19, который так же был выявлен у членов семьи пациентки.

Лечение включало антибиотики (азитромицин, левофлоксацин), амброксол. После подтверждения диагноза COVID-19 с 16 апреля присоединен гидроксихлорохин по 400 мг в сутки. Сохранялась субфебрильная температура тела с подъемами до 38,3 °С, одышка со снижением SpO₂ при дыхании атмосферным воздухом до 94%, головокружение, тошнота, диарея, выраженная слабость, присоединилась ломота в теле. При обследовании 19 апреля С-реактивный белок (СРБ) 6,8 мг/л, СОЭ 7 мм/ч, отмечено снижение числа лейкоцитов до $2,8 \times 10^9$ /л, лимфоцитов до $0,9 \times 10^9$ /л и нейтрофилов до $1,8 \times 10^9$ /л, тромбоциты 195×10^9 /л, гемоглобин (Hb) 149 г/л. С 20 апреля присоединен МП по 4 мг в сутки с увеличением дозы через два дня до 8 мг в сутки без существенного улучшения. Назначали флуконазол, метронидазол.

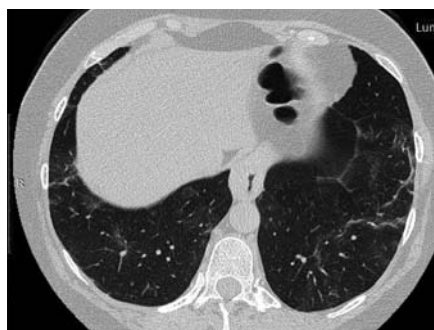
23 апреля, на 18 день болезни, госпитализирована в ГКБ № 52 г. Москвы в состоянии средней тяжести. При обследовании SpO₂ 96%, СРБ 28,8 мг/л, IgG 4,5 г/л, лейкоциты $4,6 \times 10^9$ /л, нейтрофилы $4,2 \times 10^9$ /л, снижение числа лимфоцитов до $0,3 \times 10^9$ /л, тромбоциты 229×10^9 /л, Hb 150 г/л. Аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, γ -глутамилтранспептидаза, креатинин в пределах нормы. При исследовании мазка из носоглотки на COVID-19 получен положительный результат. При МСКТ в легких отмечено нарастание интерстициальных изменений по типу матового стекла с появлением новых обширных зон поражения и линейных участков консолидации легочной ткани, вместе с тем некоторые фокусы уплотнения подверглись частичному регрессу, размеры выявленной ранее небольшой полости в S6 справа не претерпели изменений (рис. 1 Б). Терапия включала гидроксихлорохин, лопино-вир/ритонавир, антибиотики (амоксиклав/сульбактам, левофлоксацин), бисептол, эноксапарин подкожно, в/в человеческий иммуноглобулин (суммарно 10 г). Через неделю после начала стационарного лечения при повторном исследовании мазка из носоглотки на COVID-19

А. 9-й день COVID-19



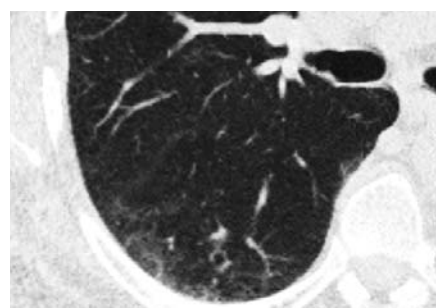
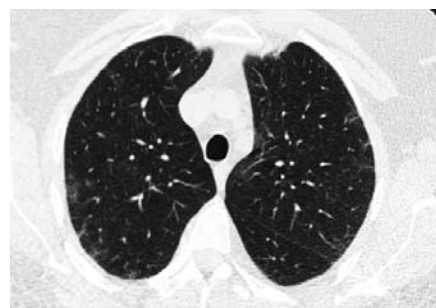
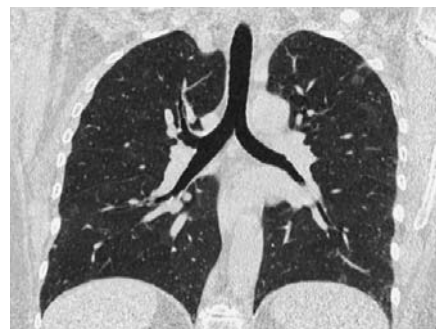
Множественные фокусы уплотнения легочной ткани по типу матового стекла, в S10 справа участки консолидации легочной ткани, в S6 справа мелкая полость с неравномерной толщиной стенок

Б. 19-й день COVID-19



Нарастание интерстициальных изменений по типу матового стекла с появлением новых обширных зон поражения, линейные участки консолидации легочной ткани. Некоторые фокусы уплотнения подверглись частичному регрессу. Полость в S6 справа без динамики

В. 45-й день COVID-19



Частичный регресс ранее выявленного поражения легочной ткани, на фоне которого определяются субплевральные ретикулярные изменения. Полость в S6 справа без динамики

Рис. 1. МСКТ-картина поражения легких у пациентки с ГПА на 9 день COVID-19 (А), в динамике через 10 дней (Б) и на 45 день от начала заболевания (В), собственное наблюдение

вновь получен положительный результат, отмечено снижение уровня СРБ до 15,5 мг/л. Выписана из стационара с улучшением, регрессом лихорадки, диареи, SpO₂ 97%. На 30 день от начала заболевания СРБ и общий анализ крови в пределах нормы. На 45 день сохраняется небольшая одышка при физической нагрузке, при МСКТ в легких на фоне частичного регресса ранее выявленного поражения отмечено появление субплевальных ретикулярных изменений (рис. 1 В).

Таким образом, в представленном наблюдении у пациентки с ремиссией ГПА через месяц после введения РТМ диагностирована инфекция COVID-19 с двусторонней пневмонией средней степени тяжести согласно результатам МСКТ (уплотнение легочной ткани по типу матового стекла в сочетании с участками консолидации). Исход заболевания был благоприятным, без осложнений. У данной пациентки можно было ожидать более тяжелого течения COVID-19, поскольку, помимо артериальной гипертензии, двусторонней

пневмонии и длительной лихорадки, присутствовали внеочередные проявления заболевания, такие как поражение желудочно-кишечного тракта, характеризовавшееся диареей, присутствующей у 15,8% больных с COVID-19 тяжелого течения [6], и центральной нервной системы в виде головной боли, головокружения, сонливости, что может отмечаться у 30,7% [9]. Тем не менее заболевание не сопровождалось дыхательной недостаточностью, не потребовалась оксигенотерапия (при дыхании атмосферным воздухом $SpO_2 \geq 94\%$), отсутствовала высокая лабораторная воспалительная активность (уровень СРБ не превышал 29 мг/л). Таким образом, представленное наблюдение не дает оснований относить лечение РТМ к факторам риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19.

Следует остановиться на выявленном на 14 день болезни эпизоде снижения числа нейтрофилов в крови до $1,8 \times 10^9/\text{л}$, что, по-видимому, обусловлено лечением РТМ. Известно, что РТМ может вызывать позднюю отсроченную нейтропению, которая при АНЦА-СВ развивается в 11–20% случаев, существенно чаще, чем при других ИВЗ, и ассоциируется с высоким риском тяжелых инфекций [15–17], что связывают с развивающимся параллельно дефицитом IgM, IgG и гипогаммаглобулинемией. В настоящее время иммуносупрессивные препараты рассматривают как потенциальные факторы риска развития тяжелых и осложненных форм COVID-19. Вместе с тем сведения о применении ГИБП у пациентов с ИРЗ, включая АНЦА-СВ, в период пандемии COVID-19 все еще немногочисленны.

Предварительные данные свидетельствуют, что пациенты с хроническим артритом, несмотря на лечение ГИБП или ингибиторами Янус киназ, по-видимому, не имеют повышенного риска тяжелого течения COVID-19 по сравнению с общей популяцией. Так, по данным S. Monti и соавт. [18], среди заболевших COVID-19 четырех пациентов с хроническим артритом (у 3 – ревматоидный артрит (РА), у 1 – спондилоартрит), ранее получавших этанерцепт (n=2), абатацепт (n=1) или тофацитиниб (n=1) и низкие дозы ГК (n=2), случаи тяжелого COVID-19 отсутствовали, в то же время в когорте 700 пациентов с тяжелым COVID-19 ни в одном случае ранее не проводилось лечение ГИБП или ингибиторами Янус киназ. Выполненное в Великобритании сравнение 2249 больных COVID-19 тяжелого течения и 4759 случаев вирусной пневмонии, госпитализированных в период с 2017 по 2019 г., показало, что доля иммунокомпрометированных пациентов в когорте COVID-19 в 3,7 раза ниже (2,3 и 8,5% соответственно, $p < 0,00001$) [19]. Среди 1007 пациентов с тяжелым и крайне тяжелым COVID-19, госпитализированных в отделения интенсивной терапии для респираторной поддержки в стационарах Российской Федерации [20], случаев СВ не отмечено, у 12 из 1007 (1,2%) пациентов присутствовали другие ИРЗ, включая РА (n=6), системную красную волчанку (СКВ, n=2), анкилозирующий спондилит (n=1), псориатический артрит (n=1), ревматическую полимиалгию (n=1). В базе данных Европейской антиревматической лиги к началу апреля 2020 г. накоплены сведения о 110 случаях COVID-19 у больных ИРЗ, в том числе РА

Таблица 1. Характеристика COVID-19 у пациентов с СВ, по данным литературы и собственного наблюдения.

Авторы	Возраст (годы), пол	Диагноз СВ, сопутствующие заболевания	Лечение СВ	Проявления COVID-19 (лечение COVID-19)	Исход (длительность госпитализации)
P. Guilpain и соавт. [21]	52, ж	ГПА ремиссия, АГ, избыточная масса тела (ИМТ 27,05 кг/м ²)	Пред 15 мг/сут, РТМ СД 2,5 г (последняя инфузия за один день до COVID-19). В анамнезе: ЦФ СД 41 г, ингибитор ФНО α , ММФ, МТ, Леф	ПЦР COVID-19 + Лих, миалгии, головная боль, двусторонняя пневмония, ОРДС (ИВЛ, лопинавир/ритонавир, гидроксихлорохин, антибиотики, Пред 15 мг/сут)	Выздоровление (выписана из стационара на 25 день болезни)
Собственное наблюдение	59, ж	ГПА ремиссия, АГ	РТМ СД 3,5 г (последняя инфузия за 1 мес до COVID-19). В анамнезе: ГК, ЦФ СД 6 г, МТ, АЗ	ПЦР COVID-19 + Лих, двусторонняя пневмония, диарея, головная боль, головокружение, СРБ 29 мг/л (гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир, антибиотики, ВВИГ, МП 8 мг/сут)	Выздоровление (стационарное лечение в течение 8 дней)
A. Tomelleri и соавт. [22]	38, ж	АТ ремиссия, АГ	Пред 5 мг/сут, МТ 20 мг/нед, ингибитор ФНО α	ПЦР COVID-19 +	Выздоровление (без госпитализации)
	33, ж	АТ ремиссия	Пред 5 мг/сут, МТ 20 мг/нед, ингибитор ФНО α	ПЦР COVID-19 +	Выздоровление (без госпитализации)
	79, м	ГКА ремиссия	Пред 17,5 мг/сут	ПЦР COVID-19 +, лихорадка, пневмония, СРБ 42 мг/л (гидроксихлорохин)	Выздоровление (стационарное лечение в течение 8 дней)
	79, м	ГКА ремиссия, ИБС, ХБП	Пред 7,5 мг/сут	ПЦР COVID-19 +, лихорадка, пневмония, СРБ 51 мг/л (гидроксихлорохин)	Выздоровление (стационарное лечение в течение 19 дней)

Примечание: ГПА – гранулематоз с полиангиитом; АТ – артериит Такаясу; ГКА – гигантоклеточный артериит; ж – женщина; м – мужчина; ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХБП – хроническая болезнь почек; Лих – лихорадка; СД – суммарная доза; МП – метипред; Пред – преднизолон; ММФ – микрофенолата мофетил; МТ – метотрексат; АЗ – азатиоприн; Леф – лефлуномид; ФНО – фактор некроза опухоли; ВВИГ – в/в иммуноглобулин; ПЦР – полимеразная цепная реакция.

(36%), псориатическим артритом (17%), СКВ (17%), аксиальным спондилоартритом (6%), синдромом Шегрена (5%) и СВ (6%) [21].

В литературе в настоящее время представлено описание 5 случаев COVID-19 при СВ (табл. 1), включая двух пациентов с гигантоклеточным артериитом (ГКА), двух с артериитом Такаясу (АТ) [22] и одного с ГПА [23], при этом во всех случаях СВ, включая собственное наблюдение, исход COVID-19 был благоприятный.

По данным А. Tomelleri и соавт. [22], COVID-19 был диагностирован у 4 из 162 больных СВ крупных сосудов (включая 67 пациентов с АТ, получавших ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) α (38% — инфликсимаб, 9% — адалимумаб, 3% — голимумаб), ингибитор ИЛ-6 тоцилизумаб (11%) или ингибитор JAK тофацитиниб (5%)), и 95 пациентов с ГКА, из которых 48% получали тоцилизумаб). При этом наиболее легкое течение COVID-19 без необходимости госпитализации отмечено у относительно молодых пациентов с АТ (33 и 38 лет) на фоне лечения ингибиторами ФНО α . В двух случаях у больных ГКА пожилого возраста (79 лет), принимавших средние дозы ГК, проводилось стационарное лечение по поводу COVID-19 продолжительностью 8 и 18 дней, однако искусственная вентиляция легких (ИВЛ), дополнительное введение ГИБП или ГК не потребовались. В наблюдении Р. Guirain и соавт. [23] у пациентки с ремиссией ГПА, длительно получавшей агрессивное лечение, включавшее ГК, ЦФ в суммарной дозе 41 г, другие иммуносупрессанты (микофенолата мофетил, МТ, лефлуномид), ингибиторы ФНО α и РТМ суммарно в дозе 2 г, признаки COVID-19 появились на следующий день после введения РТМ в/в 500 мг на фоне приема преднизолона 15 мг в сутки. Прогрессирование двустороннего поражения легких на 18 день осложнилось ОРДС с потребностью в ИВЛ. Лечение COVID-19 включало лопинавир/ритонавир, гидроксихлорохин, антибиотик и преднизолон в дозе 15 мг в сутки. Очень быстро было отмечено улучшение, через день ИВЛ прекращена, на 25 день болезни пациентка выписана из стационара. По мнению авторов, ее выздоровление было неожиданным, тем более что присутствовали дополнительные факторы потенциально неблагоприятного исхода, такие как избыточный вес и гипертония. Высказано предположение, что лечение ГК и РТМ возможно ограничило гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, замедлило развитие тяжелой дыхательной недостаточности с потребностью в ИВЛ и способствовало выздоровлению. В представленном собственном наблюдении так же можно обсуждать протективное влияние монотерапии РТМ.

Сходные результаты получены и при рассеянном склерозе. Так, по данным испанских исследователей [24], на момент начала пандемии анти-В-клеточную терапию получали 60 пациентов с рассеянным склерозом (54 РТМ и 6 окрелизумаб). COVID-19 был диагностирован у 9 из 60 (15%) пациентов (у 12,9%, получавших РТМ, и у 33,3% на фоне окрелизумаба); при этом все случаи COVID-19 протекали относительно легко, без осложнений, лишь одному больному потребовалась госпитализация. Двум пациентам анти-В-клеточная терапия была назначена с началом пандемии, но никто из них не заболел COVID-19. Авторы полагают, что анти-В-клеточная терапия, по-видимому, не влияет существенно на риск инфицирования COVID-19.

Известно, что противовирусный ответ главным образом обусловлен Т-клетками (цитотоксическими CD8⁺ Т-лимфоцитами, NK-клетками) и в меньшей степени

В-клетками. Поскольку анти-В-клеточные препараты незначительно влияют на содержание Т-клеток, их применение, как правило, не связано с тяжелым течением различных вирусных инфекций, исключая гепатит В [25]. Для пациентов с тяжелым COVID-19, в отличие от легкой формы заболевания, характерна лимфопения с резким снижением числа CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, NK-клеток и В-клеток [26–30] и последующим его восстановлением при выздоровлении. Увеличение количества нейтрофилов и отношения числа нейтрофилов к числу лимфоцитов также свидетельствует о более тяжелом течении COVID-19 и плохом исходе [28, 31].

Представленные данные поддерживают существующее мнение, что при COVID-19 участие В-клеток не является строго необходимым условием для успешного выздоровления, а, возможно, напротив, индуцирует каскад воспалительных реакций [32, 33]. В пользу этого свидетельствуют факты относительно легкого течения COVID-19 у пациентов с агаммаглобулинемией и отсутствием В-клеток в циркуляции, в то время как при общем вариабельном иммунодефиците с дисфункцией В-лимфоцитов COVID-19 протекает значительно тяжелее. Так I. Quinti и соавт. [32] проанализировали течение COVID-19 у 5 пациентов с общим вариабельным иммунодефицитом и в двух случаях агаммаглобулинемии (Х-сцепленной и аутосомно-рецессивной). Количество сывороточных иммуноглобулинов было одинаково низким в двух группах и поддерживалось на сопоставимом уровне с помощью заместительной терапии в/в иммуноглобулином. При этом у больных агаммаглобулинемией с отсутствием В-клеток в циркуляции COVID-19 протекал с легкими симптомами и благоприятным исходом с быстрым выздоровлением. Напротив, у пациентов с общим вариабельным иммунодефицитом отмечалось тяжелое течение COVID-19 с необходимостью назначения ингибиторов ИЛ-6 (у 3 из 5) и ИВЛ (у 3 из 5), в одном случае с летальным исходом. А. Soresina и соавт. [33] описали двух пациентов с Х-сцепленной агаммаглобулинемией и отсутствием В-клеток в циркуляции, у которых на фоне повторных инфузий в/в иммуноглобулина развился COVID-19 с лихорадкой, интерстициальной пневмонией, повышением уровня СРБ и ферритина, но оксигенотерапии или интенсивных методов лечения не потребовалось. Напротив, в описанном L. Fill и соавт. [34] случае вариабельного иммунодефицита COVID-19 протекал тяжело с развитием ОРДС и потребностью в ИВЛ.

Предполагается, что тяжелый и катастрофический COVID-19 сопровождается активацией экстрафолликулярного пути В-клеточного ответа, большим количеством плазматических клеток, синтезирующих антитела, и снижением числа транзитных В-клеток, что дает основание проводить сравнение с В-клеточными реакциями при СКВ [35]. В экспериментальных моделях коронавирусной инфекции показано, что высокий уровень IgG антител к S-гликопротеину коронавируса способствовал тяжелому течению заболевания [36]. У пациентов с тяжелым COVID-19 большое количество клеток, синтезирующих антитела, выявляют уже на ранних стадиях заболевания, что, по-видимому, не оказывает протективного действия [35]. В двух параллельных исследованиях, включивших соответственно 222 и 173 пациента с COVID-19, отмечено, что в случаях тяжелого течения часто повышен уровень IgG антител к коронавирусу и наблюдается более высокий титр суммарных антител, что ассоциируется с плохим прогнозом ($p=0,006$) [37]. Еще в одном

исследовании установлено, что у пациентов с COVID-19 уровень IgG-антител к нуклеокапсиду коронавируса был значительно выше у больных, госпитализированных в отделения интенсивной терапии, чем в менее тяжелых случаях, не требовавших интенсивного лечения [38]. Эти данные могут свидетельствовать о важном значении гуморальных иммунных реакций в патогенезе COVID-19 [31]. С другой стороны, следует учитывать, что деплеция В-клеток, индуцированная РТМ, снижает иммуногенность ряда вакцин [39], это может потенциально повышать риск повторного заболевания COVID-19 у пациентов, получающих лечение анти-В клеточными препаратами.

Таким образом, представленные данные подчеркивают сложность вопросов применения иммуносупрессивных препаратов в период пандемии COVID-19, при котором взаимодействие между противовирусным ответом

и иммунопатологическими воспалительными реакциями до настоящего времени недостаточно расшифровано. Исключительно важным является дальнейший анализ случаев COVID-19 у пациентов с АНЦА-СВ и другими ИРЗ, получающих РТМ.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, Fan Y, Zheng C. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):425-434. doi:10.1016/S1473-3099(20)30086-4
- Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med.* 2020 Apr 28. doi: 10.1007/s00134-020-06059-6
- Бекетова ТВ. Алгоритм диагностики системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. *Терапевтический архив*, 2018; 90(5):13-21. [Terapevticheskiy Arkhiv = Therapeutic Archive Journal 2018; 90(5):13-21 (in Russ)] doi: 10.26442/terarkh201890513-21
- Berti A, Matteson EL, Crowson CS, Specks U, Cornec D. Risk of Cardiovascular Disease and Venous Thromboembolism Among Patients With Incident ANCA-Associated Vasculitis: A 20-Year Population-Based Cohort Study. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(5):597-606. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.02.010
- Boraschi P. COVID-19 Pulmonary Involvement: Is Really an Interstitial Pneumonia? *Acad Radiol.* 2020 Apr 15. pii: S1076-6332(20)30202-6. doi:10.1016/j.acra.2020.04.010
- Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, Akdis CA, Gao YD. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020 Feb 19. doi: 10.1111/all.14238
- Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, Baxter-Stoltzfus A, Laurence J. 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
- Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020 Apr 29. doi: 10.1111/bjd.19163
- Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020 Apr 10. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
- Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Apr 23;382(17):e38. doi:10.1056/NEJMc2007575
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020 Feb 19. doi: 10.1111/jth.14768.
- Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F, et al. Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients on CT Angiography and Relationship to D-Dimer Levels. *Radiology.* 2020 Apr 23;201561. doi: 10.1148/radiol.20201561
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020 doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
- Robson J, Doll H, Suppiah R, et al. Glucocorticoid treatment and damage in the anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: long-term data from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(3):471-81. doi: 10.1093/rheumatology/keu366.
- Бекетова ТВ, Насонов ЕЛ. Десятилетний опыт индукционной и поддерживающей терапии ритуксимабом у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами. *Современная ревматология.* 2020;14(1):12-9 [Beketova TV, Nasonov EL. Ten-year experience with rituximab for induction and maintenance therapy in patients with ANCA-associated systemic vasculitis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2020;14(1):12-9. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2020-1-12-19
- Tesfa D, Ajeganova S, Hägglund H, Sander B, Fadeel B, Häfström I, Palmblad J. Late-onset neutropenia following rituximab therapy in rheumatic diseases: association with B lymphocyte depletion and infections. *Arthritis Rheum.* 2011;63(8):2209-14. doi: 10.1002/art.30427
- Tudesq JJ, Cartron G, Rivière S, et al. Clinical and microbiological characteristics of the infections in patients treated with rituximab for autoimmune and/or malignant hematological disorders. *Autoimmun Rev.* 2018;17(2):115-24. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.015
- Monti S, Balduzzi S, Delvino P, et al. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(5):667-8. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217424
- Giovannoni G. Anti-CD20 immunosuppressive disease-modifying therapies and COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 18]. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;41:102135. doi:10.1016/j.msard.2020.102135
- Глыбочко ПВ, Фомин ВВ, Авдеев СН и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. *Клиническая фармакология и терапия.* 2020;29(2):21-29 [Glybochko PV, Fomin VV, Avdeev SN et al. Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy Journal* 2020;29(2):21-29 (In Russ.)]. doi:10.32756/0869-5490-2020-2-21-29
- Gianfrancesco MA, Hyrich KL, Gossec L, et al. Rheumatic disease and COVID-19: initial data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance provider registries [published online ahead of print, 2020 Apr 16]. *Lancet Rheumatol.* 2020;10.1016/S2665-9913(20)30095-3. doi:10.1016/S2665-9913(20)30095-3

22. Tomelleri A, Sartorelli S, Campochiaro C, Baldissera EM, Dagna L. Impact of COVID-19 pandemic on patients with large-vessel vasculitis in Italy: a monocentric survey. *Ann Rheum Dis.* 2020 Apr 28. pii: annrheumdis-2020-217600. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217600
23. Guilpain P, Le Bihan C, Foulongne V, et al. Rituximab for granulomatosis with polyangiitis in the pandemic of covid-19: lessons from a case with severe pneumonia. *Ann Rheum Dis.* 2020 Apr 20. pii: annrheumdis-2020-217549. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217549
24. Montero-Escribano P, Matías-Guiu J, Gómez-Iglesias P, et al. Anti-CD20 and Covid-19 in Multiple Sclerosis and related disorders: a case series of 60 patients from Madrid, Spain [published online ahead of print, 2020 May 7]. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;102185. doi:10.1016/j.msard.2020.102185
25. Mayer L, Kappos L, Racke MK, et al. Ocrelizumab infusion experience in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis: Results from the phase 3 randomized OPERA I, OPERA II, and ORATORIO studies. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 May;30:236-43. doi: 10.1016/j.msard.2019.01.044
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. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420-2. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
28. Zheng M, Gao Y, Wang G, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(5):533-5. doi: 10.1038/s41423-020-0402-2
29. 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
30. Wen W, Su W, Tang H, et al. Immune cell profiling of COVID-19 patients in the recovery stage by single-cell sequencing. *Cell Discov.* 2020 May 4;6:31. doi: 10.1038/s41421-020-0168-9
31. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(5):269-270. doi:10.1038/s41577-020-0308-3
32. Quinti I, Loughar V, Milito C, Cinetto F, Pecoraro A, Mezzaroma I. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.013
33. Soresina A, Moratto D, Chiarini M, et al. Two X-linked agammaglobulinemia patients develop pneumonia as COVID-19 manifestation but recover. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020 Apr 22. doi: 10.1111/pai.13263
34. Fill L, Hadney L, Graven K, Persaud R, Hostoffer R. The Clinical Observation of a CVID Patient Infected with COVID-19. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020. doi:10.1016/j.anai.2020.04.033
35. Woodruff M, Ramonell RM, Cashman K, et al. Critically ill SARS-CoV-2 patients display lupus-like hallmarks of extrafollicular B cell activation. 2020; medRxiv preprint. doi: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.29.20083717v1>
36. Liu L, Wei Q, Lin Q, et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight.* 2019 Feb 21;4(4). pii:123158. doi: 10.1172/jci.insight.123158
37. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 28. pii: ciaa344. doi:10.1093/cid/ciaa344
38. Sun B, Feng Y, Mo X, et al. Kinetics of SARS-CoV-2 specific IgM and IgG responses in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):940-948. doi:10.1080/22221751.2020.1762515
39. Rondaan C, Furer V, Heijstek MW, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. *RMD Open.* 2019;5(2):e001035. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001035

Бекетова Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-2641-9785>

Бланк Л.М. <https://orcid.org/0000-0002-4503-7750>

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

Резолюция научного Совета экспертов: «Место Нетакимаба, нового ингибитора ИЛ-17А, в терапии псориатического артрита»

4 июля 2020 г. в дистанционном online-формате состоялся междисциплинарный Совет экспертов с участием ведущих специалистов в области лечения псориатического артрита (ПсА), целью которого было обсуждение подходов к лечению пациентов с ПсА, в том числе перспектив применения нового моноклонального антитела к интерлейкину (ИЛ) 17 А — Нетакимаба.

В рамках Совета экспертов были обсуждены следующие вопросы:

- Результаты клинических исследований лекарственного препарата Нетакимаб в терапии пациентов с активным ПсА и псориазом (данные РКИ 3 фазы BCD-085–8/PATERA и BCD-085–7/PLANETA, предварительные данные наблюдательного пострегистрационного исследования по оценке длительности «удержания» терапии Нетакимабом у пациентов с псориазом).
- Сравнительный анализ международных и российских клинических рекомендаций по ведению пациентов с ПсА.
- Проект наблюдательного пострегистрационного исследования по оценке длительности «удержания» терапии Нетакимабом у пациентов с ПсА.
- Перспективы применения Нетакимаб в терапии пациентов с ПсА и включения в Клинические рекомендации Минздрава России по ведению пациентов с ПсА.

ПсА является одним из наиболее распространенных иммуновоспалительных ревматических заболеваний, которым страдает 0,001–1,5% населения. ПсА диагностируется у трети пациентов с псориазом, что обуславливает вовлеченность в процесс скрининга, выявления, постановки диагноза и лечения пациентов с ПсА дерматовенерологов и ревматологов. Особенности этого заболевания, определяющими его медико-социальную значимость, являются поражение преимущественно людей молодого трудоспособного возраста, ранняя инвалидизация и существенное снижение качества жизни пациентов. К изучению ПсА в последние годы привлечено большое внимание, в том числе к анализу многообразия его клинических форм, подходам к ранней диагностике и тактике лечения с учетом клинически значимых симптомов и коморбидных состояний.

Препарат Нетакимаб — оригинальное моноклональное антитело к ИЛ-17А, разработан и производится на территории России для лечения пациентов с псориазом и псориатическим артритом. В 2019 г. препарат был зарегистрирован для лечения пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, в январе 2020 г. — для терапии пациентов с АС, а в марте 2020 г. — для терапии пациентов с псориатическим артритом. Нетакимаб входит в Перечень жизненно необходимых и важных лекарственных препаратов (ЖНВЛП) с 2020 г. В настоящий момент доступны результаты 1 года (54 нед) применения препарата Нетакимаб у пациентов с ПсА в рамках клинического исследования

3-й фазы BCD-085–8/PATERA, а также результаты 1 года (52 нед) применения препарата Нетакимаб у пациентов с вульгарным псориазом в рамках клинического исследования 3-й фазы BCD-085–7/PLANETA. Важно отметить, что большинство пациентов, принимающих участие в исследованиях, было включено в России.

В рамках Совета экспертов были сформулированы следующие основные положения:

- Эффективность Нетакимаба оценивалась в рамках клинических исследований на смешанной популяции пациентов, как имевших опыт применения ингибиторов ФНО-а, так и без него. Большинство пациентов ранее не получало терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП);
- На фоне применения Нетакимаба у пациентов с ПсА отмечался быстрый выраженный терапевтический ответ в отношении всех основных клинических проявлений ПсА: артрита, дактилитов, энтезитов, спондилита, псориаза гладкой кожи и псориатической ониходистрофии, сохраняющийся вплоть до 54 нед терапии. Применение Нетакимаба как в монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом способствует достижению и поддержанию ремиссии или минимальной активности ПсА;
- Профиль безопасности препарата Нетакимаб можно охарактеризовать как благоприятный. Наиболее частыми нежелательными явлениями были лейкопения, нейтропения, а также инфекции верхних дыхательных путей. Несмотря на то что лечение моноклональными антителами к ИЛ-17 сопряжено с низким риском развития или реактивации латентной туберкулезной инфекции, выявление одного случая латентного туберкулеза в рамках 52 нед исследования PATERA требует дальнейшего наблюдения за участниками исследования с целью оценки безопасности Нетакимаба в отношении туберкулезной инфекции;
- Принимая во внимание данные об эффективности терапии Нетакимабом при активном ПсА, можно заключить, что своевременное назначение адекватного лечения позволит улучшить исходы данного заболевания как в краткосрочной, так и долгосрочной перспективе.

Решение Совета экспертов:

1) После публикации основных результатов РКИ 2 и 3 фазы, обсудить возможность включения Нетакимаба в Клинические рекомендации по лечению ПсА на заседании профильной комиссии Экспертного совета Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «ревматология».

2) Одобрить проведение пострегистрационного исследования с целью изучения безопасности и длительности удержания эффекта на фоне применения Нетакимаба при ПсА в рутинной клинической практике.



ЭФЛЕЙРА®
нетакимаб

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ИНГИБИТОР ИЛ-17

ПРЕПАРАТ ВОЗДЕЙСТВУЕТ НА ОБА
ПАРАЛЛЕЛЬНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССА
ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛИТЕ:

• КУПИРУЕТ ВОСПАЛЕНИЕ

• ПРЕПЯТСТВУЕТ
ПРОЛИФЕРАЦИИ
КОСТНОЙ ТКАНИ*

40%

пациентов достигли
ASAS40 на 16 неделе
терапии**

45%

пациентов достигли
частичной ремиссии ASAS
через год терапии**

80%

пациентов достигли отсутствия
активности/умеренной активности AC
по BASDAI и ASDAS-CPB через год терапии**

УЖЕ НА 4 НЕДЕЛЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАНО ЗНАЧИМОЕ СНИЖЕНИЕ
ИНТЕНСИВНОСТИ БОЛИ В СПИНЕ**

*ИЛ-17 — цитокин, играющий ключевую роль в воспалительном процессе и избыточной остеопролиферации при анкилозирующем спондилите. Gravallese EM et al. Nat Rev Rheumatol 14, 631–640 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0091-8>.

**Data on file. BCD-085-5/ASTERA: Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата нетакимаб у больных активным анкилозирующим спондилитом.

Краткая инструкция по применению препарата Эфлейра®

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

Краткое описание препарата Эфлейра®:

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

Показания к применению:

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

Противопоказания:

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

С осторожностью:

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

Режим дозирования:

• Псориаз: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем 1 раз каждые 4 недели.
• Анкилозирующий спондилит: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели.
• Псориатический артрит: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели до недели 10, далее 1 раз в 4 недели.

AC — анкилозирующий спондилит.

ASAS40 — 40% улучшение в состоянии больного AC согласно критериям Международной ассоциации по изучению спондилоартритов (ASAS).

ASAS частичная ремиссия — наличие не более 2 баллов (по шкале 0-10) в каждом параметре из 4-х параметров ASAS.

BASDAI — индекс оценки активности анкилозирующего спондилита.

ASDAS-CPB — индекс активности анкилозирующего спондилита, учитывающий при расчетах С-реактивный белок.

Особые указания:

• Наличие таких потенциально тяжелых инфекций как ВИЧ, активный гепатит В и/или С, сифилис, туберкулез, относится к противопоказаниям для назначения нетакимаба.

• Перед назначением препарата Эфлейра® и в ходе терапии необходимо проводить стандартный скрининг на туберкулез. Пациентам с латентным туберкулезом рекомендуется пройти стандартный курс противотуберкулезной терапии перед началом терапии препаратом Эфлейра®.

• При использовании нетакимаба потенциально возможно развитие реакции гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций применение препарата Эфлейра® следует немедленно прекратить и начать соответствующую симптоматическую терапию.

• Наличие алкогольной или наркотической зависимости, а также психических расстройств может стать причиной несоблюдения пациентом графика лечения нетакимабом, что, в свою очередь, может привести к снижению эффективности терапии.

• Не следует проводить иммунизацию живыми вакцинами в ходе лечения препаратом Эфлейра®, так как клиническая оценка безопасности данного взаимодействия в рамках клинических исследований не проводилась. Иммунизация инактивированными вакцинами во время терапии нетакимабом должна выполняться с осторожностью.

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

Иммуногенность: в ходе клинических исследований препарата Эфлейра® при лечении псориаза и анкилозирующего спондилита выработка связывающих антител к нетакимабу была зарегистрирована менее чем в 0.5% случаев. Нейтрализующих антител выявлено не было.

Условия хранения: при температуре от 2 до 8 °C в защищенном от света месте. Не замораживать! Срок годности: 2 года. Отпускают по рецепту.

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

RU.EFL.00020.27.03.2020

BIOCAD
Biotechnology Company

ПРЕВОСХОДЯ ДОСТИЖЕНИЯ

Упадацитиниб – новый пероральный селективный ингибитор JAK1 для лечения ревматоидного артрита умеренной и высокой активности у взрослых пациентов в дозе 15 мг/сутки¹

Доказанное ПРЕВОСХОДСТВО vs адалимумаб + МТ

- РАНВЭК + МТ превосходит адалимумаб + МТ по ACR50, индексу функциональной активности HAQ-DI и уменьшению боли к 3-му месяцу по результатам исследования SELECT-COMPARE²

Достоверно выше уровень РЕМИССИИ

- РАНВЭК – первый селективный ингибитор JAK1¹, достоверно показавший выше частоту ремиссии в комбинации с МТ vs адалимумаб + МТ по результатам исследования SELECT-COMPARE^{2*}

Улучшенный ПРОФИЛЬ ПОЛЬЗА / РИСК

- Сопоставимый профиль безопасности с адалимумабом[#] + МТ при более высокой эффективности по результатам клинической программы SELECT^{2,3}
- Неизменная частота ремиссии по линиям терапии^{2,4-7}
- Предотвращение рентген-прогрессирования как в комбинированной терапии⁴, так и в монотерапии⁷

*Данные исследования SELECT-COMPARE, ремиссия оценивалась по индексам DAS28-CP5, SDAI, CDAI, Boolean. $p < 0.001$ для РАНВЭК + МТ vs адалимумаб + МТ (для индекса DAS28-CP5 < 2,6 к 3 месяцу); $p \leq 0.01$ для РАНВЭК + МТ vs адалимумаб + МТ (для индекса CDAI ≤ 2,8 к 3 месяцу); $p \leq 0.05$ для РАНВЭК + МТ vs адалимумаб + МТ (для индекса SDAI ≤ 3,3 к 3 месяцу); $p \leq 0.01$ РАНВЭК + МТ vs адалимумаб + МТ (для Boolean ремиссии). Сравнения РАНВЭК + МТ vs адалимумаб + МТ являлись неранжированными конечными точками без поправки на множественные сравнения. Приведено номинальное значение p .

[#]Сравнение профиля безопасности РАНВЭК vs адалимумаб по данным SELECT-COMPARE, кроме частоты Herpes Zoster, лимфопении и повышения АЛТ/АСТ, КФК. МТ – метотрексат; АCR50 – Американская коллегия ревматологов, улучшение на 50% по критериям ACR; HAQ-DI – опросник состояния здоровья.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата РАНВЭК. https://grls.rosminzdrav.ru/Grfs_View_v2.aspx?routingGuid=46482d22-59ab-45de-bb33-1db07f96b110&t= Доступ выполнен 31.01.2020. 2. Fleischmann RM, et al. Ann Rheum Dis 2019;0:1–9. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215764. 3. Stanley B, Cohen et al. Ann Rheum Dis 2019;78:357. 4. Burmester GR et al. Lancet. 2018;391(10139):2503-2512. 5. Smolen JS et al. Lancet. 2019 May 23. pii: S0140-6736(19)30419-2. 6. Genovese MC et al. Lancet. 2018;391(10139):2513-2524. 7. Vollenhoven RV, et al. THU0197 Annals of the Rheumatic Diseases 2019;78:376-377

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата РАНВЭК

Регистрационный номер: ЛП-005946. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** Упадацитиниб. **Лекарственная форма:** Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакологические свойства:** Упадацитиниб – селективный обратимый ингибитор JAK1. **Показания для применения:** Лечение ревматоидного артрита умеренной и высокой активности у взрослых пациентов. **Противопоказания:** • Гиперчувствительность к компонентам препарата; • Беременность и период грудного вскармливания; • Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены). **С осторожностью:** • Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата РАНВЭК у пациентов, получающих длительное лечение мощными ингибиторами ЦYP3A. • Не рекомендуется совместное применение с другими сильными иммунодепрессантами, такими как азатиоприн, циклоспорин, такролимус и ГИБП, или другими ингибиторами JAK. • Следует избегать применения у пациентов с активной тяжелой инфекцией, включая локализованные инфекции. **Способ применения и дозы:** Для приема внутрь. Таблетку следует глотать целиком, не разжевывая, не ломая и не измельчая. Рекомендованная доза составляет 15 мг один раз в сутки независимо от приема пищи. Препарат может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими традиционными БПВП. Не рекомендуется начинать терапию у пациентов с абсолютным числом лимфоцитов менее 500 клеток/мм³, абсолютным числом нейтрофилов менее 1000 клеток/мм³ или с уровнем гемоглобина менее 8 г/дл. Терапию необходимо прекратить в случае развития у пациента тяжелой инфекции на время, пока не будет обеспечен контроль инфекции. Информация о необходимости прекращения терапии в связи с отклонениями лабораторных показателей, а также информация о применении препарата у особых групп пациентов представлена в полной инструкции по медицинскому применению препарата. **Побочное действие:** Инфекции верхних дыхательных путей, тошнота, кашель, лихорадка, пневмония, опоясывающий герпес, простой герпес, кандидоз полости рта. При длительном наблюдении частота всех инфекций составила 93,7/100 пациенто-лет (ПЛ), тяжелых – 3,8/100 ПЛ. Наиболее частые виды тяжелых инфекций – пневмония и флегмона. При продолжительном применении препарата частота развития тяжелых инфекций не нарастала. Подробная информация – см. инструкцию по медицинскому применению препарата. **Особые указания:** Следует учитывать риски и преимущества проведения терапии до начала применения препарата у пациентов: • с хронической или рецидивирующей инфекцией; • находившихся в контакте с пациентом с туберкулезом; • с указаниями на тяжелую или оппортунистическую инфекцию в анамнезе; • которые проживали или путешествовали в районах с повышенным риском инфицирования туберкулезом или эндемическим микозом; • с сопутствующими заболеваниями, увеличивающими риск развития инфекции. В случае развития у пациента тяжелой или оппортунистической инфекции следует прервать прием препарата. Перед началом терапии препаратом следует провести обследование пациентов на предмет наличия туберкулеза. Не следует назначать терапию пациентам с активной формой туберкулеза. При наличии у пациентов ранее не леченной латентной формы туберкулеза перед началом терапии следует рассмотреть применение противотуберкулезной терапии. Более подробную информацию об особых указаниях см. в полной инструкции по применению. **Форма выпуска:** Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг. По 7 таблеток в блистере. По 4 блистера вместе с инструкцией по применению в пачке картонной. **Условия хранения:** При температуре не выше 25 °С. Информация только для медицинских и фармацевтических работников. Для получения более подробной информации о препарате, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата или обратитесь в ООО «ЭббВи», 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, БЦ «Белые Сады», здание «А», тел. (495) 258 42 77, факс (495) 258 42 87.