

Общероссийская общественная организация
«Ассоциация ревматологов России»



Rheumatology science & practice



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

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

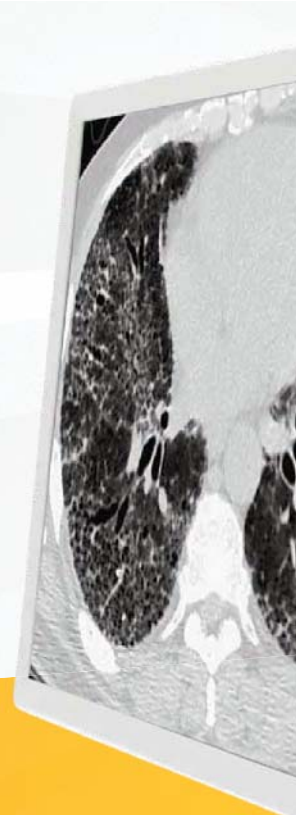
2020 (58) 5

**КОРОНАВИРУСНАЯ БОЛЕЗНЬ 2019
(COVID-19) У ДЕТЕЙ:
УРОКИ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ РЕВМАТОЛОГИИ**

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ
НЕТАКИМАБА У ПАЦИЕНТОВ
С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ:
РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО
ИССЛЕДОВАНИЯ III ФАЗЫ PATERA**

**СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ
ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ,
АССОЦИИРОВАННЫХ С СИСТЕМОЙ
СКЛЕРОДЕРМИЕЙ**

**ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ
УПАДАЦИТИНИБА
ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ
И ДРУГИХ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**



**СМОТРИТЕ В БУДУЩЕЕ
УВЕРЕННЕЕ**

Варгатеф® –

**первый и единственный препарат, одобренный
для лечения пациентов с любыми хроническими
фиброзирующими ИЗЛ с прогрессирующим
фенотипом^{1,2}**

- **INBUILD®: Варгатеф® в 2 раза снижает ФЖЕЛ независимо от вида основного заболевания и независимо от ВРКТ-паттерна³**
- **Управление нежелательными явлениями – симптоматическая терапия и снижение дозы до 100 мг 2 раза в сутки²**
- **Удобно – 1 капсула 2 раза в сутки²**

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ВАРГАТЕФ® (в сокращении). Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата ВАРГАТЕФ®. Регистрационное удостоверение: ЛП-002830. МНН: нинтеданиб. **Лекарственная форма и состав:** мягкие капсулы 100 мг, 150 мг. Активное вещество: нинтеданиб этансульфонат. **Фармакотерапевтическая группа.** Противоопухолевое средство – протеинтирозинкиназы ингибитор. **Показания к применению.** Местнораспространенный, метастатический или рецидивирующий немелкоклеточный рак легкого (аденокарцинома) после химиотерапии первой линии в комбинации с доцетакселом. Идиопатический легочный фиброз (идиопатический фиброзирующий альвеолит); для лечения и замедления прогрессирования заболевания. Другие хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) с прогрессирующим фенотипом. Интерстициальные заболевания легких при системной склеродермии. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к нинтеданибу или любому вспомогательному компоненту препарата; беременность и период грудного вскармливания; нарушения функции печени средней и тяжелой степени (опыт применения отсутствует); тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) (опыт применения отсутствует); активные метастазы в головной мозг (опыт применения отсутствует); детский возраст до 18 лет (опыт применения отсутствует). В отношении противопоказаний для доцетаксела, пожалуйста, обратитесь к соответствующей инструкции по применению этого препарата. **С осторожностью.** Нарушения функции печени легкой степени тяжести; наследственная предрасположенность к кровотечениям (болезнь фон Виллебранда); стабильные метастазы в головной мозг; терапия антикоагулянтами; венозные тромбозы/эмболии; перфорации ЖКТ в анамнезе; пациенты, которые ранее подвергались абдоминальному хирургическому вмешательству; артериальная тромбоэмболия. **Способ применения и дозы.** Капсулы принимают внутрь, предпочтительно во время еды. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, не разжевывая и не разламывая. **НМРЛ.** Рекомендуемая доза препарата ВАРГАТЕФ составляет 200 мг два раза в день с интервалом примерно в 12 часов со 2 по 21 день стандартного 21-дневного цикла лечения доцетакселом. ВАРГАТЕФ не должен применяться в день начала химиотерапии доцетакселом, т.е. в 1 день лечения. Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 400 мг. После окончания применения доцетаксела можно продолжить терапию препаратом ВАРГАТЕФ до тех пор, пока сохраняется клинический эффект, или до развития неприемлемой токсичности. **ИЛФ, другие хронические фиброзирующие ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и ИЗЛ-ССД.** Рекомендуемая доза препарата составляет 150 мг два раза в день, приблизительно через каждые 12 часов. Максимальная суточная доза составляет 300 мг. **Побочное действие.** Наиболее часто встречаемыми нежелательными явлениями, связанными с приемом нинтеданиба, являются диарея, повышение активности ферментов печени (АЛТ и АСТ), рвота; тошнота, боль в области живота, снижение аппетита, повышение уровня ферментов печени – для ИЛФ, других хронических фиброзирующих ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и ИЗЛ-ССД. **Форма выпуска.** Капсулы 100 мг, 150 мг. По 10 капсул в А/А/И блистер. 6 блистеров в пачке картонной с инструкцией по медицинскому применению. **Условия хранения.** Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С и в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Условия отпуска.** Отпускается по рецепту.

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России: ООО «Берингер Ингельхайм», 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Тел: +7 495 544 50 44. Факс: +7 495 544 56 20.

Дата утверждения инструкции: 10.07.2020

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ВРКТ – высокоразрешающая компьютерная томография.

1. Согласно Государственному реестру лекарственных средств по состоянию на 14.09.2020, доступно по ссылке <http://grfs.rosminzdrav.ru>. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ВАРГАТЕФ®. 3. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. N Engl J Med. 2019;381 (18):1718-1727. doi 10.1056/NEJMoa1908681.

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2020;
58(5)

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 редколлегий:

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

Научно-практическая ревматология,
2020;58(5):465–626
© 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 26.10.2020
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) у детей: уроки педиатрической ревматологии.	469
<i>Каледа М. И., Никишина И. П., Федоров Е. С., Насонов Е. Л.</i>	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность и безопасность наталиума у пациентов с псориатическим артритом: результаты клинического исследования III фазы PATERA.	480
<i>Коротаева Т. В., Мазуров В. И., Лиля А. М., Гайдукова И. З., Бакулев А. Л., Самцов А. В., Хайрутдинов В. Р., Еремеева А. В., Морозова М. А.</i>	
Оценка риска развития сахарного диабета 2-го типа у больных системной красной волчанкой с помощью опросника FINDRISC.	489
<i>Кондратьева Л. В., Попкова Т. В.</i>	
Программа медико-социального сопровождения пациентов с псориазом и/или псориатическим артритом, которым показана терапия генно-инженерными биологическими препаратами в условиях реальной клинической практики.	495
<i>Круглова Л. С., Коротаева Т. В.</i>	
Оценка активности анкилозирующего спондилита во время беременности с использованием различных индексов активности.	503
<i>Кричевская О. А., Гандалова З. М., Глухова С. И., Скрипкина И. Ю., Дёмина А. Б., Дубинина Т. В.</i>	
Оценка уровня сердечно-сосудистого риска у пациентов с БДПК в сравнении с ревматоидным артритом и подагрой, анализ его колебаний в зависимости от используемой шкалы.	512
<i>Елисеев М. С., Новикова А. М., Желябина О. В., Герасимова Е. В., Ильиных Е. В., Попкова Т. В., Паневин Т. С., Насонов Е. Л.</i>	

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

Современная терапия интерстициальных пневмоний, ассоциированных с системной склеродермией.	520
<i>Ананьева Л. П.</i>	
Перспективы применения упадацитиниба при ревматоидном артрите и других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях.	532
<i>Насонов Е. Л., Лиля А. М.</i>	

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Первичная гипертрофическая остеоартропатия.	544
<i>Трисветова Е. Л.</i>	
Клинико-иммунологические варианты АНЦА-ассоциированного системного васкулита: взгляд на феномен гиперпродукции IgG4 (Обзор литературы и собственное наблюдение).	550
<i>Бекетова Т. В., Арсеньев Е. В., Кокосадзе Н. В.</i>	

РЕВМООРТОПЕДИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

Сравнение эффективности препаратов гиалуроновой кислоты различной молекулярной массы и в сочетании с хондроитина сульфатом в лечении пациентов с остеоартритом коленного сустава I—III стадии.	560
<i>Бялик В. Е., Макаров М. А., Бялик Е. И., Макаров С. А., Нестеренко В. А., Нурмухаметов М. Р.</i>	
Сравнение эффективности субакромиального введения обогащенной тромбоцитами плазмы и гиалуроновой кислоты при хронической боли в области плеча, вызванной поражением сухожилий мышц вращающей манжеты плеча по данным 6-месячного открытого клинического исследования.	570
<i>Нестеренко В. А., Каратеев А. Е., Макаров М. А., Бялик Е. И., Макаров С. А., Лиля А. М.</i>	

ТЕЗИСЫ V ЕВРАЗИЙСКОГО КОНГРЕССА РЕВМАТОЛОГОВ. МОСКВА 24–26 СЕНТЯБРЯ 2020

577

C O N T E N T S

EDITORIAL/LEADING ARTICLE

- Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children: Lessons from Pediatric Rheumatology 469
Kaleda M. I., Nikishina I. P., Fedorov E. S., Nasonov E. L.

ORIGINAL RESEARCH

- Netakimab efficacy and safety in patients with psoriatic arthritis: results from phase III clinical trial PATERA 480
Korotaeva T. V., Mazurov V. I., Lila A. M., Gaidukova I. Z., Bakulev A. L., Samtsov A. V., Khairutdinov V. R., Ereemeeva A. V., Morozova M. A.
- Type 2 diabetes mellitus risk assessment using FINDRISC questionnaire in systemic lupus erythematosus patients 489
Kondratieva L. V., Popkova T. V.
- Medical and social care program for patients with psoriasis and/or psoriatic arthritis eligible for biological DMARDs in real clinical practice 495
Kruglova L. S., Korotaeva T. V.
- Assessment of ankylosing spondylitis activity during pregnancy using different disease activity indices 503
Krichevskaya O. A., Gandaloeva Z. M., Glukhova S. I., Skripkina I. Yu., Demina A. B., Dubinina T. V.
- Assessment of cardiovascular risk levels in CPPD versus RA and gout, and risk-fluctuation analysis based on calculator type 512
Eliseev M. S., Novikova A. M., Zhelyabina O. V., Gerasimova E. V., Ilyinykh E. V., Popkova T. V., Panevin T. S., Nasonov E. L.

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN XXI CENTURY

- Current therapy of interstitial pneumonia associated with systemic scleroderma 520
Ananieva L. P.
- Potential uses of upadacitinib in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases 532
Nasonov E. L., Lila A. M.

REVIEWS AND LECTURES

- Primary hypertrophic osteoarthropathy 544
Trisvetova E. L.
- Clinical and immunological variants of ANCA-associated systemic vasculitis: a look at the phenomenon of IgG4 overproduction. (Literature review and own observations) 550
Beketova T. V., Arsenyev E. V., Kokosadze N. V.

RHEUMO-ORTHOPEDICS AND REHABILITATION

- Comparing the efficacy of hyaluronic acid products with various molecular weights as mono and combined with chondroitin sulfate regimens in treatment of patients with stage I–III knee osteoarthritis 560
Bialik V. E., Makarov M. A., Bialik E. I., Makarov S. A., Nesterenko V. A., Nurmukhametov M. R.
- Comparison of the effectiveness of subacromial administration of platelet-rich plasma and hyaluronic acid in chronic shoulder pain caused by damage to the tendons of the rotator cuff muscles according to a 6-month open clinical study 570
Nesterenko V. A., Karateev A. E., Makarov M. A., Bialik E. I., Makarov S. A., Lila A. M.

ABSTRACTS OF THE V EURASIAN CONGRESS OF RHEUMATOLOGY. MOSCOW 24–26 SEPTEMBER 2020

577



- Стелара® замедляет рентгенологическое прогрессирование у пациентов с ПсА^{2,3,4}
- Стелара® – 100% устранение симптомов дактилитов на 52 неделе^{10*}
- Стелара® – 100% устранение симптомов энтезитов на 100 неделе^{3,10*}
- Стелара® обеспечивает долгосрочный и устойчивый эффект терапии^{2,3,4,10}

Стелара® обеспечивает более высокий уровень выживаемости терапии среди других ГИБП у пациентов с сочетанием псориаза и псориатического артрита ^{5-9}**

*У бионаивных пациентов с активным псориатическим артритом по данным исследования PSUMMIT1

**У биоаналитических пациентов в сравнении с инфликсимабом, адалимумабом, секукинумабом, иксекизумабом и бродалумабом

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Стелара®

[illegible]

ИЛ-17 (секукинумаб, исекизумаб)
ГИБП - генно-инженерные биологические
препараты
иФНО- α - ингибиторы фактора некроза опухоли
альфа
иИЛ17 - ингибитор интерлейкина 17
ACR20/50/70 - улучшение по индексу American
College of Rheumatology на 20%/50%/70%
ACR - American College of Rheumatology

1. Электронный ресурс: <https://girs.rosminzdrav.ru/Data/attachment/27.04.2020>.

2. Kavanaugh A et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PUSUMMIT-1 and PUSUMMIT-2 trials, Ann Rheum Dis. 2014 Feb 19. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204741.

3. Kavanaugh A et al. Maintenance of Clinical Efficacy and Radiographic Benefit Through Two Years of Ustekinumab Treatment in Patients With Active Psoriatic Arthritis: Results From a Randomized, Placebo-Controlled Phase III Trial. Arthritis Care Res. 2015;57(12):1739-49. doi: 10.1002/acr.22645.

4. Косачев А.В., Косачева Е.В., Коротаев В.Б. Применение уstekinumaba у больных псориазическим артритом: клинические примеры // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 40. С. 8-14. doi: 10.33977/2077-3586/2019-05-00-04-14.

5. Bayarar B, Imafuku S. Sustainability and switching of biologics for psoriasis and psoriatic arthritis at Fukuoka University Psoriasis Registry. J Dermatol. 2019;46(5):389-398. doi:10.1111/1346-8138.14834.

6. Gniadecki R, Bang B, Bryd L et al. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. Br J Dermatol. 2015; Jan; 172(1):244-52. doi: 10.1111/bjd.13343. Epub 2014 Nov 30. doi: 10.1111/bjd.13343.

7. Cantaball A, Leonardi C, Stahle M, et al. Demography, baseline disease characteristics and treatment history of patients with psoriasis enrolled in a multicentre, prospective, disease-based registry (PSOLAR). Br J Dermatol. 2017; 177(1):171-179.

8. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, et al. Safety/Survival Evidence for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). J Drugs Dermatol. 2015; 14(7):706-14.

9. Egeberg A. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2018 Feb;178(2):509-519. doi: 10.1111/bjd.16102. Epub 2018.

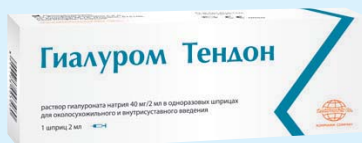
10. McInnes IB. Safety and efficacy of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *et al Lancet*. 2013 Jun 12; pii: S0140-6736(13)60594-2.

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

Три шага к полноценной жизни



60 мг/3 мл натрия
гиалуроната и
90 мг хондроитина сульфата



40 мг/2 мл натрия
гиалуроната
стабилизированный
маннитолом



30 мг/2 мл натрия
гиалуроната

Уникальная линейка продуктов гиалуроновой кислоты
из Европы для индивидуального подхода к терапии
остеоартрита и тендинопатий



- * Испания
- Болгария
- Венгрия
- Германия
- Голландия
- Греция
- Италия
- Польша
- Румыния
- Финляндия
- Швеция

* выпускается под другими ТМ



Производитель:

К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л., ул. Ероилор № 1А, Отопень, 075100, уезд Ильфов, Румыния

Представитель производителя в РФ:

ООО «Ромфарма», Россия, 121596, г. Москва, ул. Горбунова, д. 2, строение 3, оф. 612 В

тел./факс: (495) 269-00-39



ЭФЛЕЙРА®
нетакимаб

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ИНГИБИТОР ИЛ-17

ПРЕПАРАТ ЭФФЕКТИВЕН В ОТНОШЕНИИ ВСЕХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

АРТРИТ

82%

пациентов достигли
ответа по **ACR20***

ПСОРИАЗ

83%

пациентов достигли
ответа по **PASI75***

ЭНТЕЗИТ

63%

пациентов достигли
разрешения энтезита*

ДАКТИЛИТ

77%

пациентов достигли
разрешения дактилитов*

ВЫРАЖЕНО СНИЗИЛАСЬ ИНТЕНСИВНОСТЬ АКСИАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ*

на 24 неделе терапии

*Biocad Data on File, 2019

BCD-085-8 PATERA. Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата BCD-085 у пациентов с псориатическим артритом.

Краткая инструкция по применению препарата Эфлейра®

Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарат Эфлейра®.

Краткое описание препарата Эфлейра®:

Нетакимаб, раствор для подкожного введения 60 мг/мл РУ № ЛП-005439

Показания к применению:

Лечение блуждающего 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.

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.

ACR20 — индекс оценки изменений симптомов артрита (20% улучшение).

PASI75 — % пациентов, достигших 75% улучшения в отношении проявлений псориаза.

RU.EFLP.00149.23.07.2020

BIOCAD
Biotechnology Company

Форум ревматологов Сибирского федерального округа «Ревматология от диагноза к ремиссии»



10 - 11 декабря
2020 года

Онлайн площадка
<https://rheumatolog.ru>

В программе мероприятия:

- Актуальные лекции по вопросам диагностики и лечения ревматических заболеваний
- Научные заседания
- Выставка фармацевтических компаний

По вопросам участия
в Форуме:
info@rheumatolog.ru

Организаторы



Технический организатор



Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) у детей: уроки педиатрической ревматологии

М.И. Каледа¹, И.П. Никишина¹, Е.С. Федоров¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
² ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹ V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe highway, 34A
² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Health of Russia 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8/2

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

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

Поступила: 10.09.2020

Клиническая картина и исходы коронавирусной болезни 2019 (coronavirus disease — COVID-19) зависят от многих факторов, одним из которых является возраст пациента. Одним из тяжелых жизнеугрожающих проявлений у взрослых является острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), в ряде случаев сопровождающийся развитием полиорганной недостаточности. В течение первых месяцев пандемии COVID-19 сложилось мнение, что у детей это заболевание, как правило, протекает в легкой форме и не приводит к летальному исходу. Однако по мере накопления новых сведений стала очевидной возможность тяжелого течения COVID-19 у детей, приводящего к развитию патологии, получившей название «мультисистемный воспалительный синдром» (Multisystem inflammatory syndrome in children — MIS-C). В статье обсуждаются эпидемиологические, клинические и лабораторные характеристики MIS-C, подходы к дифференциальной диагностике с другими воспалительными заболеваниями у детей, предполагаемые механизмы иммунопатогенеза и перспективы фармакотерапии.

Ключевые слова: коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19), мультисистемный воспалительный синдром у детей, болезнь Kawasaki

Для цитирования: Каледа М.И., Никишина И.П., Федоров Е.С., Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) у детей: уроки педиатрической ревматологии. Научно-практическая ревматология 2020;58(5):469–479.

CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19) IN CHILDREN: LESSONS FROM PEDIATRIC RHEUMATOLOGY

M.I. Kaleda¹, I.P. Nikishina¹, E.S. Fedorov¹, E.L. Nasonov^{1,2}

The clinical presentation and outcomes of infection with the novel coronavirus (COVID-19) are characterized by exceptional variability in manifestations, which depend on many factors, one of which is the patient's age. One of the severe life-threatening manifestations in adults is severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2), in some cases accompanied by the development of multiple organ failure. During the first two to three months of the COVID-19 pandemic, the global medical community was of the opinion that this disease in children is usually mild and not fatal. However, with the accumulation of new information, it became clear that there is a growing recognition of the existence of multisystem inflammatory syndrome in children, chronologically associated with SARS-CoV-2, which can lead to serious consequences. The article presents the main epidemiological, clinical and laboratory characteristics of the syndrome, as well as discusses the issues of its pathogenesis, differential diagnosis with a number of other acute conditions associated with an dysbalance of cytokines.

Keywords: COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C), Kawasaki disease

For citation: Kaleda M.I., Nikishina I.P., Fedorov E.S., Nasonov E.L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children: Lessons from Pediatric Rheumatology. Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(5):469–479 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-469-479

Пандемия коронавирусной болезни 2019 (coronavirus disease — COVID-19), этиологически связанной с вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), привлекла внимание к новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии заболеваний человека у взрослых [1] и детей [2] в целом и иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) в частности [3]. У взрослых клинические проявления COVID-19 варьируют от бессимптомного носительства до развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), микрососудистой коагулопатии, макротромбозов и полиорганной недостаточности, ассоциирующихся с высокой летальностью [1]. В течение первых месяцев пандемии COVID-19 сложилось мнение, что у детей это

заболевание, как правило, протекает в легкой форме и очень редко приводит к летальному исходу. По статистическим данным, в странах Азии, Европы и Северной Америки распространенность COVID-19 в детской популяции составляет 2,1–7,8% среди всех подтвержденных случаев этого заболевания [2]. Однако из-за бессимптомного или легкого течения данные в отношении истинного распространения COVID-19 среди детей все еще не определены. В Российской Федерации на долю пациентов детского возраста приходится около 7% зарегистрированных случаев COVID-19 [4]. Причины, объясняющие редкость развития COVID-19 в детском возрасте, до конца не ясны [5, 6]. Полагают, что это может быть связано с низкой экспрессией ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) 2,

выполняющего функцию рецептора для SARS-CoV-2 на клетках дыхательной системы у детей, различиями базовых иммунологических механизмов, включая протективную роль Th2 типа иммунного ответа, синтез перекрестно-реагирующих антител к другим коронавирусам, а также более низкую частоту коморбидной патологии у детей, чем у взрослых, и др.

Для общего представления о возможных проявлениях COVID-19 у детей выделяют бессимптомное течение и клинически выраженные варианты этой патологии [4], включающие острую респираторную вирусную инфекцию, вирусную пневмонию без дыхательной недостаточности, пневмонию с острой дыхательной недостаточностью и ОРДС. Однако в последнее время особого внимания привлекает патология, определяющаяся как «мультисистемный воспалительный синдром у детей» (multisystem inflammatory syndrome in children — MIS-C) [2, 7, 8] (табл. 1), или «педиатрический воспалительный мультисистемный синдром, ассоциированный с острой коронавирусной инфекцией» (pediatric inflammatory multisystem syndrome associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 — PIMS) [9]. Этот синдром в определенной степени может напоминать urgentные патологические состояния, с которыми приходится сталкиваться детскому ревматологу [2, 10], в частности болезнь Кавасаки (БК) с развитием тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы [11, 12] и синдром активации макрофагов (CAM) [13].

Эпидемиология MIS-C

За первое полугодие 2020 года в мире зарегистрировано около 1000 случаев MIS-C [2]. По данным E. M. Dufort и соавт. [14], частота подтвержденной инфекции SARS-CoV-2 у детей и подростков составила 322 на 100 000 человек данной возрастной группы, а MIS-C — 2 на 100 000 человек. Случаи развития MIS-C зарегистрированы в странах Европы, Южной Америке, в Канаде и США, но практически не описаны среди детского населения в Китае и других странах Азии [2]. Средний возраст развития MIS-C составил 8–11 лет, большинство детей (более 70%) исходно были здоровыми. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями были ожирение и астма. В трех опубликованных больших сериях наблюдений 25–45% пациентов были негроидной расы, 30–40% — испанцы, 15–25% — белые, 3–28% — представители азиатской популяции [15–17]. Не выявлено существенных различий по гендерному признаку.

Клинические проявления

MIS-C развивается через 2–4 недели после заражения SARS-CoV-2 [15], клинические проявления характеризуется большим разнообразием [16–22] (табл. 2). По данным E. M. Dufort и соавт. [14], в США треть случаев не соответствовала диагнозу MIS-C согласно критериям CDC (The Centers for Disease Control and Prevention), так как не имела лабораторного подтверждения инфекции SARS-CoV-2 с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), несмотря на наличие клинических и лабораторных признаков, аналогичных тем, которые наблюдались в подтвержденных в отношении инфекции SARS-CoV-2 случаях.

По спектру клинических проявлений условно выделяют начальную и развернутую стадии MIS-C (табл. 3). Одно из крупных исследований, включающее 570 детей, проведено S. Godfred-Cato и соавт. [23] в США. Средний возраст пациентов — 8 лет (от 2 недель до 20 лет), 55,4% составляли мальчики. По национальности 40,5% были латиноамериканцы, 33,1% — представители негроидной расы и 13,2% неиспаноязычные белые. Наиболее частым сопутствующим заболеванием было ожирение, имевшееся у 30,5% латиноамериканцев, 27,5% чернокожих и 6,6% белых пациентов. Частыми симптомами были боль в животе (61,9%), рвота (61,8%), кожная сыпь (55,3%), диарея (53,2%), гипотензия (49,5%) и покраснение конъюнктивы (48,4%). У большинства пациентов было выявлено поражение желудочно-кишечного тракта (90,9%), сердечно-сосудистой системы (86,5%), кожи (70,9%). У значительного числа пациентов с MIS-C имело место развитие тяжелых осложнений, включая сердечную дисфункцию (40,6%), шок (35,4%), миокардит (22,8%), дилатацию коронарной артерии или аневризму (18,6%) и острое повреждение почек (18,4%). Более половины пациентов (63,9%) были госпитализированы в отделение интенсивной терапии, что свидетельствует о возможности быстрого нарастания тяжести заболевания. У подавляющего большинства пациентов (99,1%) был положительный результат ПЦР теста или антитела к SARS-CoV-2 (анти-SARS-CoV-2), 46,1% имели только анти-SARS-CoV-2, а 25,8% — только положительные результаты ПЦР. У 86% пациентов наблюдалось поражение 4 и более систем. Выделено 3 основных варианта (класса) заболевания, которые различались по спектру проявлений болезни. В класс 1 вошли 203 (35,6%) пациента с наибольшим количеством пораженных органов (48,8% составили дети с вовлечением 6 и более органов), включая патологию сердечно-сосудистой системы (100,0%) и желудочно-кишечного тракта (97,5%). У пациентов класса 1 отмечалась более высокая частота болей в животе, клинической картины шока, миокардита, а также лимфопении, существенного повышения концентрации С-реактивного белка (СРБ), ферритина, тропонина, NT-proBNP (N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид). Почти у всех пациентов этой группы (98,0%) обнаруживались анти-SARS-CoV-2 с или без положительных результатов ПЦР. Эти случаи больше всего соответствовали критериям MIS-C. В класс 2 вошли 169 (29,6%) пациентов, у которых в 76,3% наблюдалось клинически значимое поражение дыхательной системы (пневмония и ОРДС), укладывающееся в диагноз COVID-19 или сочетания COVID-19 и MIS-C. Среди этих детей существенно больше было тех (84%), кто имел только положительный результат ПЦР SARS-CoV-2. В этой группе зафиксирована самая высокая летальность (5,3%). В класс 3 вошли 198 (34,7%) пациентов, средний возраст которых (6 лет) был меньше, чем у пациентов класса 1 (9 лет) или класса 2 (10 лет). В этой группе детей была самая высокая частота кожной сыпи (62,6%) и поражения слизистых (44,9%). Частота выявления аневризмы и дилатации коронарных артерий (18,2%) была выше, чем у пациентов класса 2 (15,8%), но ниже, чем у пациентов класса 1 (21,1%). При этом пациенты из данной группы чаще соответствовали критериям БК (6,6%) по сравнению с пациентами класса 1 (4,9%) и класса 2 (3,0%), имели самую низкую частоту сопутствующих заболеваний, у них реже встречались такие осложнения, как шок, миокардит. У большинства детей

Таблица 1. Предварительные критерии мультисистемного воспалительного синдрома у детей (MIS-C), рекомендованные ВОЗ [7]*

I. Дети и подростки с фебрильной лихорадкой продолжительностью от 3-х дней	1. Признаки поражения кожи и слизистых (сыпь, поражение ротовой полости, отеки кистей и стоп) или двусторонний негнойный конъюнктивит
	2. Гипотония или шок
II. По крайней мере 2 из следующих признаков:	3. Признаки дисфункции миокарда, перикардита, вальвулита или поражения коронарных артерий (включая результаты эхокардиографии или повышенный уровень тропонина/NT-proBNP)
	4. Лабораторные признаки коагулопатии (повышение D-димера)
	5. Острые нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (рвота, диарея, не объяснимая другими причинами боль в животе)
III. Повышение острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ, прокальцитонин)	
IV. Исключение иных очевидных причин воспаления, включая бактериальный сепсис, стафилококковый или стрептококковый шоковые синдромы	
V. Доказательство COVID-19: положительный результат определения SARS-CoV-2 методом ПЦР, положительный тест на антиген или результаты серологического обследования или вероятный контакт с пациентами с COVID-19	
Примечание. * Диагноз считается подтвержденным при наличии признаков из всех пяти категорий.	

Таблица 2. Клинико-лабораторная характеристика мультисистемного воспалительного синдрома у детей (MIS-C)

Клинические признаки	У большинства пациентов Чувство нехватки воздуха Гипотензия
	У части пациентов Спутанность сознания Головная боль Рвота Синкопальные состояния Боль в животе Диарея Конъюнктивит Кашель Одышка/затруднение дыхания Сыпь Лимфоаденопатия Изменения слизистых Припухлость в области шеи Боль в горле Припухлость кистей и стоп
Лабораторные признаки	У всех пациентов: Снижение уровня фибриногена Повышение СРБ Повышение D-димера Гиперферритинемия Гипоальбуминемия Лимфопения Нормальное либо повышенное число нейтрофилов Исключение любой другой инфекционной причины имеющихся изменений
	У части пациентов: Анемия Коагулопатия Признаки острого повреждения почек Повышенный уровень ИЛ-10 Повышенный уровень ИЛ-6 Протеинурия Повышение креатинкиназы Повышение ЛДГ Повышение тропонина Повышение триглицеридов Повышение трансаминаз Тромбоцитопения
Изменения, выявляемые при инструментальных обследованиях	ЭхоКГ и ЭКГ: признаки миокардита, вальвулита, перикардального выпота, дилатации коронарных артерий. Рентгенография легких – симметричные неоднородные инфильтраты, признаки плеврита. УЗИ внутренних органов – лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, асцит, признаки колита, илеита. Компьютерная томография – признаки плеврита, инфильтраты в легких, при проведении контрастирования – изменения со стороны коронарных артерий

Таблица 3. Клинико-лабораторные характеристика стадий мультисистемного воспалительного синдрома у детей (MIS-C)

Проявления	Частота, %
Начальные проявления	
Персистирующая лихорадка (средняя продолжительность 4–6 дней)	100
Гастроэнтерологические симптомы (рвота, диарея, боли в животе)	60–100
Сыпь	45–76
Конъюнктивит	30–81
Поражение слизистых	27–76
Поражение ЦНС	29–58
Респираторные симптомы (одышка, затрудненное дыхание)	21–65
Боль в шее	10–16
Миалгии	8–17
Припухлость кистей/стоп	9–16
Лимфоаденопатия	6–16
Клинические проявления на развернутой стадии	
Клиническая картина шока	32–76
Критерии, удовлетворяющие полной болезни Kawasaki	22–64
Миокардит (данные ЭхоКГ, повышение тропонина/BNP)	51–90
Аритмия	12
Острые респираторные нарушения	28–52
Острое повреждение почек	8–52
Серозиты	24–57
Гепатит/гепатомегалия	5–21
Поражение ЦНС	6–7
Лабораторные показатели на развернутой стадии	
Лимфопения	80–95
Нейтрофилез	68–90
Умеренная анемия	70
Тромбоцитопения	31–80
Повышение СРБ	90–100
Повышение СОЭ	75–80
Повышение D-димеров	67–100
Повышение ферритина	55–76
Повышение прокальцитонина	80–95
Повышение ИЛ-6	80–100
Снижение альбумина	48–95
Повышение трансаминаз	62–70
Повышение ЛДГ	10–60
Гипертриглицеридемия	70
Данные инструментальных исследований на развернутой стадии	
Снижение функции левого желудочка по данным ЭхоКГ	31–58
Выявление аневризм/дилатации коронарных артерий по данным УЗИ	8–38
Плевральные выпоты, очаговые уплотнения, ателектазы, феномен матового стекла по данным Р-графии, МСКТ	Данные не уточнены
Наличие по данным УЗИ свободной жидкости, асцита, воспаления стенок кишечника, включая терминальный илеит, и брыжейки, мезентериальной лимфоаденопатии	Данные не уточнены

(63,1%) выявлялись только анти-SARS-CoV-2, у 33,8% анти-SARS-CoV-2 и положительные результаты ПЦР. Эти данные свидетельствуют о значительной неоднородности MIS-C.

Можно предположить, что по мере распространения пандемии COVID-19 и увеличения числа детей, зараженных SARS-CoV-2, возникает опасность «гипердиагностики» MIS-C из-за «случайного» обнаружения анти-SARS-CoV-2. Также очевидно, что патология, которая определяется как MIS-C, требует дифференциальной диагностики с заболеваниями и осложнениями, развивающимися на фоне других инфекционных, гематологических

заболеваний и ИБПЗ. Среди последних следует в первую очередь обратить внимание на БК, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ), бактериальный сепсис, инфекционный токсический шок, системный ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), системную красную волчанку и системные васкулиты. Несмотря на частичное сходство клинических проявлений, предполагаемая связь между MIS-C и инфекционным токсическим шоком не нашла своего подтверждения, поскольку у большинства пациентов с MIS-C микробиологический посев крови на стерильность был отрицательным. Тем не менее следует учитывать, что у многих детей с MIS-C (30–70%) выявляются

клинико-лабораторные признаки, характерные для токсического шока, поэтому настороженность в плане выявления вторичной бактериальной инфекции имеет большое клиническое значение.

Особое внимание привлекает сходство клинических проявлений БК и MIS-C [11, 12, 24]. Напомним, что в настоящее время БК рассматривается как системный васкулит с преимущественным поражением артерий мелкого и среднего калибра, который с наиболее высокой частотой встречается у детей до 5 лет и рассматривается как ведущая причина кардиальной патологии в педиатрии в развитых странах, для которых характерна низкая частота инфекции β -гемолитическим стрептококком группы А, и острой ревматической лихорадки [25, 26]. Напротив, в большинстве случаев MIS-C развивается в старшем детском и подростковом возрасте у исходно здоровых детей. Согласно критериям Американской кардиологической ассоциации [25], диагноз «полной» формы БК включает наличие высокой температуры в течение 5 дней или более и по крайней мере четырех из пяти основных клинических признаков (двусторонний конъюнктивит; изменения слизистой оболочки полости рта и губ в виде гиперемии, «малиновый/клубничный» язык или трещины губ; изменения дистальных отделов конечностей в виде отека, покраснения, шелушения; полиморфная сыпь; шейная лимфаденопатия). «Неполная» форма БК характеризуется развитием необъяснимой лихорадки (≥ 5 дней) в сочетании с 2–3 основными клиническими признаками и лабораторными данными или поражением сердца. БК-подобные изменения были выявлены у 22–64% пациентов с MIS-C, у 58% детей отмечено снижение функции левого желудочка (ЛЖ) при эхокардиографии. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца у пациентов выявлена повышенная интенсивность сигнала на T1- и T2-взвешенных изображениях, свидетельствующих о диффузном отеке миокарда. У 8–38% пациентов имела место дилатация коронарных артерий. В недавних исследованиях было показано, что дилатация коронарных артерий у детей с MIS-C умеренная и транзиторная [27], напоминает картину, наблюдаемую при других «лихорадочных» состояниях у детей,

включая системный ЮИА [28]. Следует подчеркнуть, что по предварительным данным аутопсии у взрослых пациентов с COVID-19 [29, 30] и у детей с MIS-C [31] воспаления коронарных артерий не выявляется. Полагают, что дилатация коронарных артерий при MIS-C в первую очередь связана с дисфункцией эндотелия (без морфологических изменений), индуцированной «провоспалительными» цитокинами. Таким образом, патология коронарных артерий при MIS-C контрастирует с коронарной патологией при БК, для которой характерна выраженная дилатация и формирование аневризм, нередко приводящих к развитию инфаркта миокарда, разрыву аневризмы и внезапной смерти [25]. При сопоставлении MIS-C и БК обращает на себя внимание «перекрест» клинико-лабораторных проявлений MIS-C и БК, но с определенными различиями (табл. 4). В этой связи большой интерес представляет исследование L Verdoni и соавт. [32], выполненное в эпицентре коронавирусной инфекции в Италии и демонстрирующее явные отличия MIS-C и БК в плане как клинических проявлений, так и лабораторных показателей. Различие в расе и этнической принадлежности при сходной клинической картине, интерпретируемой в рамках «БК-подобного синдрома», предполагает, что MIS-C развивается как последствие инфекции SARS-CoV-2 в популяции пациентов с другой генетической предрасположенностью по сравнению с БК [24, 33, 34]. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов у пациентов с MIS-C может способствовать развитию сходных клинико-лабораторных проявлений у пациентов не только с БК, но и с синдромом «цитокинового шторма» при COVID-19 [35, 36] и другими ИБПЗ [37, 38] в рамках «тромбовоспаления», являющегося ведущим механизмом патогенеза широкого спектра ИВЗ [39, 40]. К «перекрещивающимся» с MIS-C клинико-лабораторным проявлениям, ассоциирующимся с синдромом «цитокинового шторма», относят интермиттирующую лихорадку, поражение сердца, печени, почек, цитопению, гиперферритинемию, увеличение концентрации С-реактивного белка (СРБ), триглицеридов, лактатдегидрогеназы, D-димера. С учетом сходного патогенетического «паттерна» синдрома «цитокинового шторма» при MIS-C и САМ, который

Таблица 4. Сравнительная характеристика мультисистемного воспалительного синдрома у детей (MIS-C) и болезни Kawasaki

	MIS-C	Болезнь Kawasaki
Средний возраст, лет	9 (5,7–14)	2,7 (1,4–4,7)
Этническая принадлежность	Африканцы, латиноамериканцы	Выходцы из стран Азии
Гастроэнтерологические симптомы (боли в животе)	+++ (49–80%)	Редко
Признаки повреждения почек	++	Очень редко
Дисфункция миокарда/миокардит	+++	Очень редко
ОРДС	Редко (1,5–10%)	Очень редко
Склонность к развитию шока	+++ (0–76%)	Редко
Лейкоциты	$\uparrow\uparrow$	$\uparrow$
Лимфоциты	$\downarrow$	Норма
Гемоглобин	$\downarrow$	$\downarrow$ или норма
Тромбоциты	$\downarrow$	$\uparrow\uparrow$
СРБ	$\uparrow\uparrow\uparrow$	$\uparrow$
Ферритин	$\uparrow$	$\uparrow$ (не существенно)
Альбумин	$\downarrow$	$\downarrow$ или норма
NT-pro-BNP	$\uparrow\uparrow\uparrow$	$\uparrow$ или норма
Тропонин	$\uparrow$	Норма
D-димер	$\uparrow\uparrow\uparrow$	$\uparrow$

является характерным осложнением системного ЮИА, реже других ИБПЗ при обсуждении диагноза MIS-C следует иметь в виду возможность другого генеза «гипервоспаления», связанного с развитием или обострением этих заболеваний (табл. 5) [13, 41, 42]. Все это вместе взятое позволяет предположить, что MIS-C как осложнение инфекции SARS-CoV-2 в определенной степени напоминает вторичный ГЛГ, связанный с инфекционными этиологическими факторами, в первую очередь такими вирусами, как вирус Эпштейна — Барр, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, парвовирус В-18, вирус иммунодефицита человека [43, 44].

Иммунопатологические механизмы

Развитие симптомов через 2–4 недели после инфицирования SARS-CoV-2, чаще у пациентов с анти-SARS-CoV-2, свидетельствует о том, что MIS-C является

постинфекционным осложнением, а не проявлением острой инфекции [34]. В то же время патогенетические механизмы MIS-C изучены недостаточно [2, 33, 45]. Установлено, что IgG анти-SARS-CoV-2 начинают обнаруживаться примерно через 2 недели после инфицирования вирусом SARS-CoV-2, но их синтез не всегда ассоциируется с выздоровлением от инфекции. Примечательно, что высокий титр IgG и IgA антител к S (spike) белку SARS-CoV-2 обнаруживается у детей с MIS-C с отрицательными результатами определения SARS-CoV-2 по данным ПЦР [46]. Титры этих антител у детей выше, чем у взрослых с тяжелым COVID-19 [47]. При этом у пациентов с MIS-C отмечается снижение нейтрализующей активности анти-SARS-CoV-2, свидетельствующее о дефекте протективного антивирусного иммунитета [48].

В отличие от COVID-19 у взрослых [49], роль SARS-CoV-2 специфического Т-клеточного иммунного ответа, потенциально способствующего выздоровлению

Таблица 5. Сравнительная характеристика критериев первичного и вторичных ГЛГ и мультисистемного воспалительного синдрома у детей (MIS-C)

Критерий	Наличие при MIS-C
Первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ 2004 г.) (обязательно наличие 5 из 8 критериев)	
Лихорадка ($>38^{\circ}\text{C}$)	+
Спленомегалия	+/-
Цитопения 2- или 3-ростковая (лейкоциты менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, Нв менее 90 г/л или тромбоциты менее $100 \times 10^9/\text{л}$)	Тромбоцитопения, анемия – часто, возможен нормальный уровень лейкоцитов при наличии лимфопении
Повышение триглицеридов ($>3,0$ ммоль/л) или снижение фибриногена $\leq 1,5$ г/л	+
Наличие гемофагоцитоза в пунктате костного мозга	Нет данных
Гиперферритинемия (>500 мкг/л)	+
Повышение растворимых CD-25 >2400 Ед/мл	+
Снижение активности NK клеток	+
САМ при ювенильном артрите с системным началом (обязательно наличие первых 2 критериев и 2 из 4 последующих)	
Лихорадка ($>38^{\circ}\text{C}$)	+
Гиперферритинемия (>684 нг/мл)	+
Снижение тромбоцитов $<181 \times 10^9/\text{мл}$	+
Повышение АСТ >48 Ед/л	+
Повышение триглицеридов >156 мг/дл ($>1,75$ ммоль/л)	+
Снижение фибриногена ≤ 360 мг/дл (3,6 г/л)	+
САМ при системной красной волчанке (необходимо присутствие хотя бы одного клинического и не менее 2 лабораторных критериев, биопсия костного мозга требуется только в сомнительных случаях)	
Лихорадка ($>38^{\circ}\text{C}$)	+
Гепатомегалия (≥ 3 см от реберного края)	+
Спленомегалия (≥ 3 см от реберного края)	+/-
Геморрагические проявления	В ряде случаев
Поражение ЦНС (возбудимость, дезориентация, сонливость, головная боль, судороги, кома)	Часто
Цитопения 2- или 3-ростковая (лейкоциты менее $4,0 \times 10^9/\text{л}$, Нв менее 90 г/л или тромбоциты менее $150 \times 10^9/\text{л}$)	Тромбоцитопения, анемия – часто, возможен нормальный уровень лейкоцитов при наличии лимфопении
Повышение АСТ (>40 Ед/л)	+
Повышение ЛДГ (>567 Ед/л)	+
Гипофибриногенемия ($<1,5$ г/л)	+
Гипертриглицеридемия (>178 мг/дл)	+
Гиперферритинемия (>500 мкг/л)	+
Наличие гемофагоцитоза в пунктате костного мозга	Нет данных

или, напротив, прогрессированию заболевания, не ясна. Имеются данные о способности S белка SARS-CoV-2 напрямую активировать Т-клетки. Это связывают с присутствием в его структуре «суперантиген-подобного» мотива, гомологичного с эндотоксином В стафилококка [50], который потенциально может индуцировать гиперпродукцию «провоспалительных» цитокинов. Примечательно, что у пациентов с тяжелым течением MIS-C выявляется более высокая концентрация антител против рецептор-связывающего домена (receptor-binding-domain — RBD) S белка SARS-CoV-2 [51], чем у пациентов с умеренно тяжелым течением, коррелирующая с выраженностью воспаления. Напомним, что RBD участвует в связывании вируса с АПФ2 на клетках, экспрессирующих этот фермент. Предполагается, что при MIS-C анти-SARS-CoV-2 могут индуцировать «провоспалительный» фенотип иммунного ответа за счет механизмов антителозависимого усиления (antibody-dependent enhancement — ADE) [52], как это наблюдается при лихорадке Денге, прямой клеточной цитотоксичности, образования «патогенных» иммунных комплексов (ИК), «гипериммунной» активации макрофагов или каталитической активности (abzyme) антител, модулирующей действие АПФ2.

В другом исследовании также было показано, что при MIS-C обнаружение нейтрализующих анти-SARS-CoV-2 ассоциируется с гиперпродукцией «провоспалительных» цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 18, ИЛ-16, усилением хемотаксиса миелоидных клеток, активацией лимфоцитов, моноцитов и естественных киллерных клеток, гиперэкспрессией ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) и Fc-γ рецептора 1 на мембране нейтрофилов и макрофагов [53].

Особый интерес представляют данные об обнаружении широкого спектра аутоантител, связывающихся с эндотелиальными, интерстициальными и иммунными клетками, что гипотетически позволяет рассматривать MIS-C как своеобразную форму вирусиндуцированного аутоиммунного заболевания. Кроме того, в сыворотках пациентов с MIS-C обнаруживаются ИК, состоящие из антител к S-белку и самого белка, вызывающих активацию макрофагов [54]. По данным M. J. Carter и соавт. [55], в острую фазу MIS-C в сыворотках пациентов отмечается увеличение концентрации «провоспалительных» цитокинов, включая ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17, интерферон (ИФН)-γ, а также Т- и В-клеточная лимфопения, что соответствует лабораторным нарушениям, наблюдаемым

у пациентов с тяжелым COVID-19, осложненным синдромом «цитокинового шторма» [56]. Кроме того, выявлено усиление экспрессии CD64 (Fc γ receptor), участвующей в активации «провоспалительных» M1-макрофагов, на мембране нейтрофилов и моноцитов и HLA-DR (активационный маркер) на мембране γδ Т-клеток и CD4⁺CCR7⁺ Т-клеток. Примечательно, что на фоне выздоровления наблюдалась нормализация перечисленных выше иммунных нарушений.

В другом исследовании было показано, что спектр биомаркеров «гипервоспаления» у пациентов с MIS-C отличается от нарушений, выявляемых при COVID-19 у взрослых и у детей с БК, в первую очередь в отношении преобладания Th17-типа иммунного ответа при БК [57]. Предварительные данные об особенностях профиля гиперпродукции цитокинов у пациентов MIS-C, БК, САМ и синдромом «цитокинового шторма» при COVID-19 получены другими авторами [58, 59].

Принципы терапии

Целью лечения MIS-C является подавление системного воспаления и снижение риска развития стойкой недостаточности органов и систем, однако разработка рекомендаций по терапии MIS-C только начинается [60–63]. Следует особо подчеркнуть, что, к счастью, летальность у детей с MIS-C относительно невысока (около 6%), что существенно ниже, чем у взрослых пациентов с тяжелым COVID-19, особенно осложненным синдромом «цитокинового шторма». С учетом новизны этой проблемы предварительные рекомендации основываются на результатах открытых исследований [14, 32, 64–73] и мнении экспертов, экстраполировавших опыт терапии патогенетически и клинически сходных состояний, в первую очередь БК, САМ, ГЛГ и синдрома «цитокинового шторма» при COVID-19 (табл. 6). В целом эти рекомендации основаны на применении внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ), глюкокортикоидов (ГК), аспирина и прямых антикоагулянтов. Следует обратить внимание на то, что ВВИГ, обладающий широким спектром иммуномодулирующих, противовирусных и антибактериальных эффектов, рассматривается не только как наиболее эффективный метод лечения БК [74, 75], но и часто применяется при тяжелых обострениях ИВРЗ, сепсисе [76], а также COVID-19 [77–79]. Примечательно, что в некоторых препаратах ВВИГ обнаружены антитела,

Таблица 6. Предварительные рекомендации по лечению мультисистемного воспалительного синдрома у детей (MIS-C)

Название препарата	Рекомендуемые дозы	Примечание
ВВИГ	- При наличии критериев БК – 2 г/кг массы. - При наличии критериев САМ/ГЛГ – 1–2 г/кг массы	С особой осторожностью при нарушении функции почек
Ацетилсалициловая кислота	При наличии критериев БК 30–50 мг/кг/сут, при отсутствии лихорадки в течение более 48 ч уменьшение дозы до 3–5 мг/кг/сут	С осторожностью при тяжелой тромбоцитопении
Глюкокортикоиды*	- Схема терапии в соответствии с рекомендациями по БК при наличии соответствующих критериев. - Схема терапии в соответствии с рекомендациями по терапии ГЛГ при наличии соответствующих критериев	При наличии позитивного результата ПЦР с осторожностью с учетом вероятной текущей вирусной инфекции
Анакинра*	2–6 мг/кг/сут внутривенно, продолжительность курса в зависимости от динамики состояния	
Тоцилизумаб*	При массе тела менее 30 кг – 12 мг/кг внутривенно, при массе тела более 30 кг – 8 мг/кг внутривенно	

Примечание. * Обязательно исключение септического состояния.

перекрестно реагирующие с SARS-CoV-2 [80]. 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 ВВИГ [81].

В ревматологии накоплен огромный позитивный опыт применения ГК для лечения «критических» осложнений ИВРЗ [82], что определяется чрезвычайно широким спектром противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектов этих препаратов [83, 84]. Потенциально ГК могут блокировать синтез широкого спектра «провоспалительных» медиаторов (в том числе ИЛ-1 α / β , ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-17, ИФН- γ , ФНО- α и др.) [84], которые могут иметь патогенетическое значение в развитии как БК, так и MIS-C и COVID-19. Материалы исследования RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY) свидетельствуют о снижении летальности у пациентов с COVID-19 на фоне лечения дексаметазоном [85]. При учете иммунных механизмов развития MIS-C представляют интерес данные, касающиеся применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), включая ингибиторы ИЛ-1, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли (ФНО) α [45]. По данным S. Godfred-Cato и соавт. [23], 80,5% детей с MIS-C получали ВВИГ, 62,8% — системные ГК, 58,6% — антиагреганты, 44,2% — антикоагулянты, 41,9% — вазоактивные препараты, 22,6% — ГИБП, 38,1% детей нуждались в кислородной поддержке. Предварительные результаты позволяют предположить, что наиболее эффективным подходом к терапии пациентов, резистентных к ВВИГ и ГК, может быть назначение ингибиторов ИЛ-1 (анакина), весьма эффективных у детей с системным ЮИА [86, 87], САМ [88, 89], вторичным ГЛГ [90, 91], септическим шоком [92] и синдромом «цитокинового шторма» у взрослых пациентов с COVID-19 [93–101]. Можно надеяться, что обобщение результатов открытых исследований и особенно педиатрического сегмента исследования RECOVERY позволит лучше понять механизм и предикторы развития MIS-C и получить ответы на вопросы об эффективных и безопасных методах лечения пациентов.

Заключение

В настоящее время получены важные данные, позволяющие обсуждать участие инфекции SARS-CoV-2 в патогенезе широкого спектра «гипервоспалительных» синдромов не только у взрослых [35, 36], но и у детей. Можно полагать, что MIS-C является поствирусным (аутоиммунным?) синдромом, индуцированным инфекцией SARS-CoV-2. О роли аутоиммунных механизмов свидетельствуют данные об обнаружении в сыворотках пациентов MIS-C широкого спектра аутоантител, реагирующих с антигенными детерминантами клеток сердца, сосудов, желудочно-кишечного тракта [53, 57]. Среди них привлекает внимание эндоглин — гликопротеин, присутствующий на мембране эндотелиальных клеток и участвующий в поддержании целостности сосудистой стенки. Примечательно, что у взрослых пациентов с COVID-19 наблюдается гиперпродукция широкого спектра антиядерных аутоантител, коррелирующая с тяжестью заболевания [102–105]. Однако остается немало вопросов, касающихся механизмов иммунопатологии MIS-C, их специфики по сравнению с БК, синдромом токсического шока, ГЛГ и САМ. Генетическая предрасположенность является важным фактором риска развития БК и ГЛГ, но неизвестно, участвуют ли сходные или различные генетические (и эпигенетические) механизмы в патогенезе MIS-C. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на разработку наиболее эффективной и безопасной стратегии фармакотерапии MIS-C с учетом клинической и патогенетической гетерогенности 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C., Peacock S.J., Prescott H.C. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA. 2020;324(8):782–793. DOI: 10.1001/jama.2020.12839
- Jiang L., Tang K., Levin M., et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. Lancet Infect Dis. 2020;S1473-3099(20)30651-4. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30651-4
- Насонов Е.Л. 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.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-123-132
- Методические рекомендации: особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2 от 03.07.2020. [Methodical recommendations: features of clinical manifestations and treatment of the disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children. Version 2 from 03/07/2020 (In Russ.)]. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_дети_COVID-19_v2.pdf
- Steinman J.B., Lum F.M., Pui-Kay Ho P., Kaminski N., Steinman L. Reduced development of COVID-19 in children reveals molecular checkpoints gating pathogenesis illuminating potential therapeutics. Proc Natl Acad Sci. 2020;117(12):35817. DOI: 10.1073/pnas.2012358117
- Fialkowski A., Gernez Y., Arya P., Weinacht K.G., Kinane T.B., Yonker L.M. Insight into the pediatric and adult dichotomy of COVID-19: Age-related differences in the immune response to SARS-CoV-2 infection. Pediatr Pulmonol. 2020. DOI: 10.1002/ppul.24981
- WHO. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> (Date accessed: 2020).
- Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem inflammatory syndrome. URL: <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/> (Date accessed: 2020).
- The Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance-paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally asso-

- ciated with COVID-19 (PIMS). URL: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims> (Date accessed: 2020).
10. Nakra N.A., Blumberg D.A., Herrera-Guerra A., Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children (Basel)*. 2020;7(7):69. DOI: 10.3390/children7070069. PMID: 32630212. PMCID: PMC7401880
 11. Koné-Paut I., Cimaz R. Is it Kawasaki shock syndrome, Kawasaki-like disease or pediatric inflammatory multisystem disease? The importance of semantic in the era of COVID-19 pandemic. *RMD Open*. 2020;6(2):e001333. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001333
 12. Loke Y.H., Berul C.I., Harahsheh A.S. Multisystem inflammatory syndrome in children: Is there a linkage to Kawasaki disease? *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30(7):389–396. DOI: 10.1016/j.tcm.2020.07.004
 13. Henderson L.A., Cron R.Q. Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Childhood Inflammatory Disorders: Diagnosis and Management. *Paediatr Drugs*. 2020;22(1):29–44. DOI: 10.1007/s40272-019-00367-1
 14. Dufort E.M., Koumans E.H., Chow E.J., et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 2020;383:347–358. DOI: 10.1056/NEJMoa2021756
 15. Levin M. Childhood Multisystem Inflammatory Syndrome — A New Challenge in the Pandemic. *N Engl J Med*. 2020;383(4):393–395. DOI: 10.1056/NEJMe2023158
 16. Cheung E.W., Zachariah P., Gorelik M., et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. *JAMA*. 2020;e2010374. DOI: 10.1001/jama.2020.10374
 17. Feldstein L.R., Rose E.B., Horwitz S.M., et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383(4):334–346. DOI: 10.1056/NEJMoa2021680
 18. Ahmed M., Advani S., Moreira A., et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review [published online ahead of print, 2020]. *EClinicalMedicine*. 2020;100527. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100527
 19. Radia T., Williams N., Agrawal P., Harman K., Weale J., et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev*. 2020;S1526-0542(20)30117-2. DOI: 10.1016/j.prv.2020.08.001
 20. Abrams J.Y., Godfred-Cato S.E., Oster M.E., et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2: A Systematic Review. *J Pediatr*. 2020;S0022-3476(20)30985-9. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.08.003
 21. Hoste L., Van Paemel R., Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: A systematic review medRxiv. 2020.08.17.20173641. DOI: 10.1101/2020.08.17.20173641
 22. Aronoff S.C., Hall A., Del Vecchio M.T. The Natural History of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2—Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Systematic Review. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2020, p1aa112. DOI: 10.1093/jpids/piaa112
 23. Godfred-Cato S., Bryant B., Leung J., et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — United States, March–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(32):1074–1080. Published 2020. DOI: 10.15585/mmwr.mm6932e2
 24. Rowley A.H. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Kawasaki Disease: Two Different Illnesses with Overlapping Clinical Features. *J Pediatr*. 2020;224:129–132. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.06.057
 25. McCrindle B.W., Rowley A.H., Newburger J.W., et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(17):e927–e999. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000484. Erratum in: *Circulation*. 2019;140(5):e181–e184.
 26. Elakabawi K., Lin J., Jiao F., Guo N., Yuan Z. Kawasaki Disease: Global Burden and Genetic Background. *Cardiol Res*. 2020;11(1):9–14. DOI: 10.14740/cr993
 27. Jhaveri S., Ahluwalia N., Kaushik S., et al. Longitudinal Echocardiographic Assessment of Coronary Arteries and Left Ventricular Function following Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *J Pediatr*. 2020;S0022-3476(20)30984-7. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.08.002
 28. Muniz J.C., Dummer K., Gauvreau K., Colan S.D., Fulton D.R., Newburger J.W. Coronary artery dimensions in febrile children without Kawasaki disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 Mar 1;6(2):239–244. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000159
 29. Fox S.E., Lameira F.S., Rinker E.B., Vander Heide R.S. Cardiac Endotheliitis and Multisystem Inflammatory Syndrome After COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020:L20-0882. DOI: 10.7326/L20-0882
 30. Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L., Li G., Quincy Brown J., Vander Heide R.S. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med*. 2020;8(7):681–686. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30243-5
 31. Dolhnikoff M., Ferreira Ferranti J., de Almeida Monteiro R.A., et al. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(10):790–794. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30257-1. Erratum in: *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(10):e39.
 32. Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A., et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020. Epub ahead of print. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X
 33. Rowley A.H., Shulman S.T., Arditi M. Immune pathogenesis of COVID-19-related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *J Clin Invest*. 2020. DOI: 10.1172/JCI143840
 34. Rowley A.H. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol*. 2020(8):453–454. DOI: 10.1038/s41577-020-0367-5
 35. Henderson L.A., Canna S.W., Schuler G.S., et al. On the alert for cytokine storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheum*. 2020. DOI: 10.1002/art.41285
 36. Nasonov E., Samsonov M. The role of Interleukin 6 inhibitors in therapy of severe COVID-19. *Biomed Pharmacother*. 2020;131:110698. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110698
 37. Carter S.J., Tattersall R.S., Ramanan A.V. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(1):5–17. DOI: 10.1093/rheumatology/key006
 38. Behrens E.M., Koretzky G.A. Review: Cytokine storm syndrome: looking toward the precision medicine era. *Arthritis Rheum*. 2017;69(6):1135–1143. DOI: 10.1002/art.40071
 39. 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. [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 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
 40. Merrill J.T., Erkan D., Winakur J., James J.A. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications.

- Nat Rev Rheumatol. 2020;16(10):581–589. DOI: 10.1038/s41584-020-0474-5
41. Ramos-Casals M., Brito-Zeron P., Lopez-Guillermo A., et al. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*. 2014;383:1503–1516. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X
 42. Junior H.S., Sakano T.M.S., Rodrigues R.M., et al. Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 from the pediatric emergency physician's point of view. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;S0021-7557(20)30203-5. DOI: 10.1016/j.jpmed.2020.08.004
 43. Wang Z., Wang Y., Huang W., et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Is Not Only a Childhood Disease: A Multi-Center Study of 613 Cases from Chinese HLH Workgroup. *Blood* 2014;124(21):4146. DOI: 10.1182/blood.V124.21.4146.4146
 44. Halyabar O., Chang M.H., Schoettler M.L., et al. Calm in the midst of cytokine storm: a collaborative approach to the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019;17(1):7. DOI: 10.1186/s12969-019-0309-6
 45. Tanner T., Wahezi D.M. Hyperinflammation and the utility of immunomodulatory medications in children with COVID-19. *Paediatr Respir Rev*. 2020;35:81–87. DOI: 10.1016/j.prrv.2020.07.003
 46. Perez-Toledo M., Faustini S.E., Jossi S.E., et al. Serology confirms SARS-CoV-2 infection in PCR-negative children presenting with Paediatric Inflammatory Multi-System Syndrome. *medRxiv*. 2020:2020.06.05.20123117. DOI: 10.1101/2020.06.05.20123117
 47. Anderson E.M., Diorio C., Goodwin E.C., et al. SARS-CoV-2 antibody responses in children with MIS-C and mild and severe COVID-19. *medRxiv*. 2020;2020.08.17.20176552. Published 2020. DOI: 10.1101/2020.08.17.20176552
 48. Weisberg S.P., Connors T., Zhu Y., et al. Antibody responses to SARS-CoV2 are distinct in children with MIS-C compared to adults with COVID-19. *medRxiv* 2020.07.12.20151068. DOI: 10.1101/2020.07.12.20151068
 49. Sette A., Crotty S. Pre-existing immunity to SARS-CoV-2: the knowns and unknowns. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(8):457–458. DOI: 10.1038/s41577-020-0389-z. Erratum in: *Nat Rev Immunol*. 2020 Oct;20(10):644.
 50. Cheng M.H., Zhang S., Porritt R.A., Arditi M., Baha I. An insertion unique to SARS-CoV-2 exhibits superantigenic character strengthened by recent mutations. *bioRxiv* 2020.05.21.109272. DOI: 10.1101/2020.05.21.109272
 51. Rostad C.A., Chahroudi A., Mantus G., et al. Quantitative SARS-CoV-2 Serology in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C). *Pediatrics*. 2020:e2020018242. DOI: 10.1542/peds.2020-018242
 52. Lee W.S., Wheatley A.K., Kent S.J., et al. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nat Microbiol*. 2020;5:1185–1191. DOI: 10.1038/s41564-020-00789-5
 53. Gruber C., Patel R., Trachman R., et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Preprint. *medRxiv*. 2020;2020.07.04.20142752. DOI: 10.1101/2020.07.04.20142752
 54. Hoepel W., Chen H.-J., Allahverdiyeva S., et al. Anti-SARS-CoV-2 IgG from severely ill COVID-19 patients promotes macrophage hyper-inflammatory responses. *bioRxiv* 2020.07.13.190140. DOI: 10.1101/2020.07.13.190140
 55. Carter M.J., Fish M., Jennings A., et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2020. DOI: 10.1038/s41591-020-1054-6
 56. Mangalmurti N., Hunter C.A. Cytokine Storms: Understanding COVID-19. *Immunity*. 2020;53(1):19–25. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.06.017
 57. Consiglio C.R., Cotugno N., Sardh F., et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell*. 2020:S0092-8674(20)31157-0. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.016
 58. Lee P.Y., Day-Lewis M., Henderson L.A., et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-COV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest*. 2020;141:113. DOI: 10.1172/JCI141113
 59. Diorio C., Henrickson S.E., Vella L.A., et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *J Clin Invest*. 2020:140970. DOI: 10.1172/JCI140970
 60. Harwood R., Allin B., Jones C.E., et al.; PIMS-TS National Consensus Management Study Group. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020:S2352-4642(20)30304-7. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30304-7
 61. Henderson L.A., Canna S.W., Friedman K.G., et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19. Version 1. *Arthritis Rheumatol*. 2020;10.1002/art.41454. DOI: 10.1002/art.41454
 62. Elias M.D., McCrindle B.W., Larios G., et al. Management of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19: A Survey from the International Kawasaki Disease Registry. *CJC Open*. 2020 Sep 11. DOI: 10.1016/j.cjco.2020.09.004
 63. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC; Stockholm: 2020. Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-risk-assessment-paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-15-May-2020.pdf> (Date accessed: 7.07.2020).
 64. Grimaud M., Starck J., Levy M., et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):69. DOI: 10.1186/s13613-020-00690-8
 65. Toubiana J., Poirault C., Corsia A., et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020;369:m2094. DOI: 10.1136/bmj.m2094
 66. Chiotos K., Bassiri H., Behrens E.M., et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the Coronavirus 2019 Pandemic: A Case Series. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020;9(3):393–398. DOI: 10.1093/jpids/piaa069
 67. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C., et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):1607–1608. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1
 68. Belhadj Z., Méot M., Bajolle F., et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360
 69. Cheung E.W., Zachariah P., Gorelik M., et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. *JAMA*. 2020;324(3):294–296. DOI: 10.1001/jama.2020.10374
 70. Whittaker E., Bamford A., Kenny J., et al.; PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;324(3):259–269. DOI: 10.1001/jama.2020.10369
 71. Miller J., Cantor A., Zachariah P., et al. Gastrointestinal Symptoms as a Major Presentation Component of a Novel Multisystem Inflammatory Syndrome in Children That Is Related to Coronavirus Disease 2019: A Single Center Experience of 44 Cases. *Gastroenterology*. 2020:S0016-5085(20)34753-3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.079
 72. Feldstein L.R., Rose E.B., Horwitz S.M., et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383(4):334–346. DOI: 10.1056/NEJMoa2021680
 73. Capone C.A., Subramony A., Sweberg T., et al. Characteristics, Cardiac Involvement, and Outcomes of Multisystem

- Inflammatory Syndrome of Childhood Associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Infection. *J Pediatr*. 2020;224:141–145. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.06.044
74. Lo M.S., Newburger J.W. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(1):64–69. DOI: 10.1111/1756-185X.13220
 75. Wong P.H., White K.M. Impact of Immunoglobulin Therapy in Pediatric Disease: a Review of Immune Mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51(3):303–314. DOI: 10.1007/s12016-015-8499-2
 76. Perez E.E., Orange J.S., Bonilla F., et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: a review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:S1–46. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.09.023
 77. 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
 78. 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
 79. 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
 80. 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*. 2020:029017. DOI: 10.1101/2020.04.07.029017
 81. Rojas M., Rodríguez Y., Monsalve D.M., et al. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. *Autoimmun Rev*. 2020;19(7):102554. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102554
 82. Hardy R.S., Raza K., Cooper M.S. Therapeutic glucocorticoids: mechanisms of actions in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(3):133–144. DOI: 10.1038/s41584-020-0371-y
 83. 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
 84. Cain D.W., Cidowski J.A. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(4):233–247. DOI: 10.1038/nri.2017.1
 85. RECOVERY Collaborative Group, Horby P., Lim W.S., et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020;10.1056/NEJMoa2021436. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
 86. Vastert S.J., Jamilloux Y., Quartier P., et al. Anakinra in children and adults with Still's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(Suppl 6):vi9–vi22. DOI: 10.1093/rheumatology/kez350
 87. Toplak N., Blazina Š., Avčin T. The role of IL-1 inhibition in systemic juvenile idiopathic arthritis: current status and future perspectives. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:1633–1643. DOI: 10.2147/DDDT.S114532
 88. Monteagudo L.A., Boothby A., Gertner E. Continuous Intravenous Anakinra Infusion to Calm the Cytokine Storm in Macrophage Activation Syndrome. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2(5):276–282. DOI: 10.1002/acr2.11135
 89. Sönmez H.E., Demir S., Bilginer Y., Özen S. Anakinra treatment in macrophage activation syndrome: a single center experience and systemic review of literature. *Clin Rheumatol*. 2018;37(12):3329–3335. DOI: 10.1007/s10067-018-4095-1
 90. Mehta P., Cron R.Q., Hartwell J., Manson J.J., Tattersall R.S. Silencing the cytokine storm: the use of intravenous anakinra in haemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(6):e358–e367. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30096-5
 91. Eloseily E.M., Weiser P., Crayne C.B., et al. Benefit of anakinra in treating pediatric secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheum*. 2020;72(2):326–334. DOI: 10.1002/art.41103
 92. Shakoory B., Carcillo J.A., Chatham W.W., et al. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Crit Care Med*. 2016;44(2):275–281. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001402
 93. Aouba A., Baldolli A., Geffray L., et al. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series [published online ahead of print, 2020]. *Ann Rheum Dis*. 2020;annrheumdis-2020-217706. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217706
 94. 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
 95. Navarro-Millán I., Sattui S.E., Lakhanpal A., Zisa D., Siegel C.H., Crow M.K. 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
 96. Franzetti M., Pozzetti U., Carugati M., et al. Interleukin-1 receptor antagonist anakinra in association with remdesivir in severe COVID-19: A case report. *Int J Infect Dis*. 2020;97:215–218. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.05.050
 97. 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
 98. Day J.W., Fox T.A., Halsey R., Carpenter B., Kottaridis P.D. Interleukin-1 blockade with anakinra in acute leukaemia patients with severe COVID-19 pneumonia appears safe and may result in clinical improvement. *Br J Haematol*. 2020;190(2):e80–e83. DOI: 10.1111/bjh.16873
 99. Pontali E., Volpi S., Antonucci G., et al. Safety and efficacy of early high-dose IV anakinra in severe COVID-19 lung disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):213–215. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.002
 100. Huet T., Beaussier H., Voisin O., et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(7):e393–e400. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30164-8
 101. Cauchois R., Koubi M., Delarbre D., et al. Early IL-1 receptor blockade in severe inflammatory respiratory failure complicating COVID-19. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(32):18951–18953. DOI: 10.1073/pnas.2009017117
 102. 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: 10.1101/2020.04.27.20077180
 103. 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
 104. 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
 105. 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

Каледа М.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0513-6826>
Никишина И.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1842-0348>
Федоров Е.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2671-1655>
Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/000-002-1598-8360>

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children: Lessons from Pediatric Rheumatology

**Mariya I. Kaleda¹,
Irina P. Nikishina¹,
Evgeniy S. Fedorov¹,
Evgeniy L.
Nasonov^{1,2}**

¹V.A. Nasonova Research
Institute of Rheumatology,
Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First
Moscow State Medical
University (Sechenov
University), Ministry of
Health of Russia,
Moscow, Russia.

¹34A Kashirskoe highway,
Moscow 115522

²8, Trubetskaya str.,
Build 2 Moscow, 119991

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Contacts: Kaleda Maria;
kaleda-mi@yandex.ru

Контакты: Калед
Мария Игоревна;
kaleda-mi@yandex.ru

Submitted: 10.09.2020

The clinical presentation and outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19) are characterized by exceptional variability in manifestations, which depend on many factors, one of which is the patient's age. One of the severe life-threatening manifestations in adults is acute respiratory distress syndrome (ARDS), in some cases accompanied by the development of multiple organ failure (MOF). During the first two to three months of the COVID-19 pandemic, the global medical community was inclined to think that this infection is rather mild and not fatal in children. However, with the accumulation of new information, it became clear that there is a growing recognition of multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) developing in children chronologically associated with SARS-CoV-2, and usually leading to serious consequences. The article presents the most essential epidemiological, clinical and laboratory characteristics of the syndrome, as well as discusses MIS-C pathogenesis and differential diagnosis aspects with a number of other acute conditions associated with imbalance of cytokines, and available pharmacotherapies.

Keywords: COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C), Kawasaki disease

For citation: Kaleda M.I., Nikishina I.P., Fedorov E.S., Nasonov E.L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children: Lessons from Pediatric Rheumatology. Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(5): 469–479 (In Russ.).

КОРОНАВИРУСНАЯ БОЛЕЗНЬ 2019 (COVID-19) У ДЕТЕЙ: УРОКИ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ РЕВМАТОЛОГИИ

М.И. Калед¹, И.П. Никишина¹, Е.С. Федоров¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

Клиническая картина и исходы коронавирусной болезни 2019 (coronavirus disease – COVID-19) зависят от многих факторов, одним из которых является возраст пациента. Одним из тяжелых жизнеугрожающих проявлений у взрослых является острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), в ряде случаев сопровождающийся развитием полиорганной недостаточности. В течение первых месяцев пандемии COVID-19 сложилось мнение, что у детей это заболевание, как правило, протекает в легкой форме и не приводит к летальному исходу. Однако по мере накопления новых сведений стала очевидной возможность тяжелого течения COVID-19 у детей, приводящего к развитию патологии, получившей название «мультисистемный воспалительный синдром» (Multisystem inflammatory syndrome in children – MIS-C). В статье обсуждаются эпидемиологические, клинические и лабораторные характеристики MIS-C, подходы к дифференциальной диагностике с другими воспалительными заболеваниями у детей, предполагаемые механизмы иммунопатогенеза и перспективы фармакотерапии.

Ключевые слова: коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19), мультисистемный воспалительный синдром у детей, болезнь Кавасаки

Для цитирования: Калед М.И., Никишина И.П., Федоров Е.С., Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) у детей: уроки педиатрической ревматологии. Научно-практическая ревматология 2020;58(5):469–479.

doi: 10.47360/1995-4484-2020-469-479

The 2019 coronavirus disease (COVID-19) pandemic, which is etiologically related to the SARS-CoV-2 virus (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), has reawakened professional interest to new clinical and fundamental problems in the immunopathology of human diseases in adults [1] and children [2] in general, and systemic autoimmune rheumatic diseases (SARDs) in particular [3]. In adults, the clinical presentation of COVID-19 infection varies from asymptomatic carriage to development of the acute respiratory distress syndrome (ARDS), microvascular coagulopathy, macro-thrombosis, and multiple organ failure associated with high mortality [1]. The first months of the COVID-19 pandemic produced an impression that this disease is usually mild and very rarely fatal in children. Available statistics from Asia, Europe and North America on COVID-19 prevalence indicates that 2.1–7.8% out of all confirmed cases can be attributed to

pediatric practice [2]. However, due to the asymptomatic or mild course of infection, data regarding the true spread of COVID-19 among children is still uncertain. In the Russian Federation, children account for about 7% of reported COVID-19 cases [4]. True causes for COVID-19 uncommonness in childhood are not fully clear [5,6]. Potential explanations include low expression of angiotensin-converting enzyme (ACE) 2 on the respiratory epithelial cells which is used by SARS-CoV-2 as a receptor for invasion, differences in underlying essential immunological mechanisms, in particular, enhanced protection of the Th2 immune response, synthesis of cross-reacting antibodies to other coronaviruses, as well as lower prevalence of comorbidities in children, etc.

The course of COVID-19 infection in children can vary from asymptomatic to clinically manifested severe disease [4], including acute respiratory viral infection, viral pneumonia without

respiratory failure, pneumonia with acute respiratory failure, and ARDS. However, recently attention has been drawn to the specific feature defined as “multisystem inflammatory syndrome in children” (MIS-C) [2,7,8] (Table 1), or “pediatric inflammatory multisystem syndrome” (PIMS) associated with acute coronavirus infection [9]. To a certain extent, this syndrome resembles some emergencies a pediatric rheumatologist has to face [2, 10], in particular, Kawasaki disease (KD) with associated severe damage to the cardiovascular system [11, 12] and macrophage activation syndrome (MAS) [13].

Epidemiology of MIS-C

About 1,000 cases of MIS-C were registered worldwide during the first 6 months in 2020 [2]. According to EM Dufort et al. [14], the incidence of laboratory confirmed SARS-CoV-2 infection was 322 per 100,000 children and adolescents, and incidence of MIS-C was 2 per 100,000. MIS-C cases have been reported in Europe, South America, Canada, and the United States, but have not been reported in children in China and other Asian countries [2]. The documented mean age in children developing MIS-C was 8–11 years, and the majority of them (more than 70%) were initially healthy. Obesity and bronchial asthma were the most common comorbidities. In three published large series of observations 25–45% of patients were black, 30–40% were Hispanic, 15–25% were Caucasians, and 3–28% were Asian [15–17]. There were no significant gender differences.

Clinical manifestations

MIS-C develops 2–4 weeks after infection with SARS-CoV-2 [15]. Clinical manifestations are characterized by a wide variety of signs and symptoms [16–22] (Table 2). According to EM Dufort et al. [14] a third of cases in the United States, did not meet the diagnosis of MIS-C according to the CDC (The Centers for Disease Control and Prevention) criteria, because they did not have a PCR-based laboratory confirmation of SARS-CoV-2 infection, although all clinical and laboratory signs were similar to those observed in confirmed SARS-CoV-2 cases.

MIS-C clinical course is divided hypothetically into initial and follow-up disease based on distinctive clinical features (Table 3). S Godfred-Cato et al. [23] conducted one of the largest studies in the United States involving 570 children [23]. Patients' mean age was 8 years (from 2 weeks to 20 years), 55.4% were boys; 40.5% were Hispanic, 33.1% were black, and 13.2% were non-Hispanic white. Obesity as the most common co-morbidity was documented in 30.5% of Hispanics, 27.5% of blacks, and

6.6% of Caucasians. Abdominal pain (61.9%), vomiting (61.8%), skin rash (55.3%), diarrhea (53.2%), hypotension (49.5%), and conjunctival injection (48.4%) were the most common presenting signs and symptoms. The majority of patients had gastrointestinal (90.9%) cardiovascular (86.5%), and dermatological (70.9%) symptoms. Severe complications, including cardiac dysfunction (40.6%), shock (35.4%), myocarditis (22.8%), coronary artery dilation or aneurysm (18.6%), and acute kidney injury (18.4%) were documented in a significant number of MIS-C patients. More than half of these patients (63.9%) were admitted to the intensive care unit due to concern for rapid deterioration. Positive PCR test or antibodies to SARS-CoV-2 (anti-SARS-CoV-2) were found in by far the majority of patients (99.1%), 46.1% had only anti-SARS-CoV-2, and 25.8% had only positive PCR tests. Four or more organ systems were affected in 86% of patients. Three main variants (classes) of MIS-C were identified based on clinical manifestations. Class 1 included 203 (35.6%) patients with the highest number of involved organ systems (48.8% were children with 6 or more organ systems involved), including the cardiovascular system (100.0%) and gastrointestinal tract (97.5%) pathology. Class 1 patients had higher prevalence of abdominal pain, clinical presentation of shock, myocarditis, and lymphopenia, and significantly increased concentrations of C-reactive protein (CRP), ferritin, troponin, and NT-proBNP (N-terminal brain natriuretic pro-peptide). Anti-SARS-CoV-2 with or without positive PCR results were detected in almost all patients of this group (98.0%). These cases fulfilled the MIS-C criteria. Class 2 included 169 (29.6%) patients with clinically significant respiratory system involvement (pneumonia and ARDS) in 76.3%, meeting the criteria of COVID-19 or COVID-19 accompanied with MIS-C. SARS-CoV-2 PCR positivity only predominated and was established in a significantly higher (84%) proportion of these patients. This group has the highest mortality rate (5.3%). Class 3 included 198 (34.7%) patients with the youngest mean age (6 years) as compared to class 1 (9 years) or class 2 (10 years) patients. The highest incidence of skin rashes (62.6%) and mucosal lesions (44.9%) were two specific features in children of this group. Aneurysm and dilatation of the coronary arteries detection rates (18.2%) were higher than in class 2 patients (15.8%), but lower than in class 1 patients (21.1%). At the same time, patients from this group were more likely to meet the criteria for KD (6.6%) compared to patients of class 1 (4.9%) and class 2 (3.0%), had the lowest incidence of comorbidities, and were less likely to have such complications as shock and myocarditis. Anti-SARS-CoV-2 only were detected in the majority of children (63.1%), while anti-SARS-CoV-2 and positive PCR were found in 33.8%. These data indicate a significant heterogeneity of MIS-C, which is suggestive of potential

Table 1. Preliminary criteria of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C), recommended by WHO [7]*

I. Children and adolescents with febrile fever lasting ≥ 3 days	
II. At least 2 out of the following features:	1. Signs of dermal and mucosal damage (rash, involvement of oral mucosa, swelling of hands and feet) or bilateral non-suppurative conjunctivitis 2. Arterial hypotension or shock 3. Signs of myocardial dysfunction, pericarditis, valvulitis, or coronary artery disease (based on Echo-CG data or elevated troponin/NT-proBNP levels) 4. Laboratory signs of coagulopathy (elevated D-dimer levels, increased PT, PTT) 5. Acute GIT disorders (vomiting, diarrhea, unexplained abdominal pain)
III. Elevated acute phase reactants (ESR, CRP, procalcitonin)	
IV. Exclusion of other obvious causes of inflammation, including bacterial sepsis, staphylococcal or streptococcal shock syndromes	
V. Verification of COVID-19: a positive SARS-CoV-2 PCR test, a positive test for antigen or serological tests, or probable contact with COVID-19 infected individuals	

Note. *The diagnosis is confirmed when criteria from all 5 categories are present.

Table 2. Clinical and laboratory features of MIS-C

Clinical signs	<u>In the majority of patients:</u> Shortness of breath Arterial hypotension <u>In some patients:</u> Confused mental state Head ache Vomiting Syncope Abdominal pain Diarrhea Conjunctivitis Cough Dyspnea / laborious breathing Rash Lymphadenopathy Mucosal changes Cervical stiffness Sore throat Swelling of hands and feet
Laboratory signs	<u>In all patients:</u> Decreased fibrinogen levels Increased CRP Increased D-dimer Hyperferritinemia Hypoalbuminemia Lymphopenia Normal or increased neutrophil count Any other potential cause of these abnormalities should be ruled out <u>In some patients:</u> Anemia Coagulopathy Acute kidney injury Increased IL-10 levels Increased IL-6 levels Proteinuria Increased creatin kinase levels Increased LDH levels Increased troponin Elevated triglycerides Elevated transaminases Thrombocytopenia
Instrumental data	<u>Echo-CG and ECG:</u> Signs of myocarditis, valvulitis, pericardial effusion, dilatation of the coronary arteries. <u>Thoracic X-ray:</u> Symmetrical inhomogeneous infiltrates, signs of pleurisy. <u>Abdominal ultrasound:</u> Lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, ascites, signs of colitis, ileitis. <u>Computed tomography:</u> Signs of pleurisy, pulmonary infiltrates, and coronary arteries involvement after contrast enhancement.

MIS-C “overdiagnosis” based on “accidental” detection of anti-SARS-CoV-2 with further spread of COVID-19 pandemic and increasing number of SARS-CoV-2 infected children.

It is also obvious that the pathology, which is defined as MIS-C, requires differential diagnosis with diseases and complications that accompany other infectious, hematological diseases and SARDs. As for systemic autoimmune rheumatic diseases attention should first be paid to KD, hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), bacterial sepsis, infectious toxic shock,

systemic onset juvenile idiopathic arthritis (sJIA), systemic lupus erythematosus, and systemic vasculitis. Despite some similarities in clinical manifestations, the supposed association between MIS-C and infectious toxic shock was not confirmed, since blood cultures were negative in the majority of MIS-C patients. However, significant proportion of MIS-C patients (30–70%) show clinical and laboratory signs that are typical for toxic shock, therefore caution is needed not to miss secondary bacterial infection.

Table 3. Clinical and laboratory characteristics of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) stages

Manifestations	Rate, %
Initial signs	
Persisting fever (average duration of 4–6 days)	100
Gastrointestinal symptoms (vomiting, diarrhea, abdominal pain)	60–100
Rash	45–76
Conjunctivitis	30–81
Mucosal involvement	27–76
CNS involvement	29–58
Respiratory signs (dyspnea, laborious breathing)	21–65
Cervical pain	10–16
Myalgia	8–17
Hands/feet stiffness	9–16
Lymphadenopathy	6–16
Clinical manifestations of full-blown disease	
Clinical picture of shock	32–76
Meeting full clinical criteria for complete KD	22–64
Myocarditis (Echo-CG criteria, elevated troponin/BNP)	51–90
Arrhythmia	12
Acute respiratory failure	28–52
Acute kidney injury	8–52
Serositis	24–57
Hepatitis/hepatomegaly	5–21
CNS involvement	6–7
Laboratory signs of full-blown disease	
Lymphopenia	80–95
Increased neutrophil counts	68–90
Moderate anemia	70
Thrombocytopenia	31–80
Elevated CRP	90–100
Increased ESR	75–80
Increased D-dimer level	67–100
Increased ferritin level	55–76
Increased procalcitonin level	80–95
High IL-6 serum levels	80–100
Low serum albumin	48–95
Elevated transaminases	62–70
Increased LDH level	10–60
Hypertriglyceridemia	70
Instrumental exams findings in full-blown disease	
Impaired left ventricular function according to EchoCG	31–58
Coronary arteries dilatation/aneurisms based on US findings	8–38
Pleural effusions, mass lesions, atelectasis, ground glass opacities based on X-ray and MSCT findings	Data not specified
Free liquid, ascites, inflammation of mesenterium and intestinal wall, including terminal ileitis, mesenterial lymphadenopathy	Data not specified

Shared clinical features of KD and MIS-C require special clinical attention [11, 12, 24]. KD is considered currently as a systemic vasculitis with predominant involvement of small and medium-sized arteries with highest prevalence in children under 5 years of age and being the leading cause of cardiac pathology in pediatric patients in developed countries with low incidence of group A β -hemolytic *Streptococcus* infection and acute rheumatic fever [25, 26]. In contrast, in most cases, MIS-C develops in initially healthy older children and adolescents. According to the American Heart Association criteria [25], the diagnosis of complete KD includes high grade fever lasting for 5 or more days and at least four of five main clinical signs (bilateral conjunctivitis; involvement of oral and lip mucosa manifesting in

hyperemia, redness of the mouth – “raspberry/strawberry” tongue or cracked lips; swelling of hand and feet with red and flaky skin; polymorphic rash; cervical lymphadenopathy). The incomplete form of KD is characterized by unexplainable fever (≥ 5 days) in combination with 2–3 main clinical and laboratory signs or features of heart damage. KD-like changes were detected in 22–64% of patients with MIS-C, with echocardiographic signs of reduced LV function in 58% of them. Increased signal intensity in T1- and T2-weighted MRI images was indicative of diffuse myocardial edema. Dilatation of the coronary arteries was found in 8–38% of patients. As shown in recent studies moderate and transient dilatation of coronary arteries in children with MIS-C [27] strongly resembles the patterns observed

Table 4. Comparative characteristics of MIS-C and Kawasaki disease (KD)

	MIS-C	KD
Mean age	9 (5,7–14)	2,7 (1,4–4,7)
Ethnicity	African/Hispanic origin	Asian origin
GI symptoms (abdominal pain)	+++ (49–80%)	Rare
Signs of kidney injury	++	Very rare
Myocardial dysfunction/myocarditis	+++	Very rare
ARDS	Rare (1.5–10%)	Very rare
Propensity to developing shock	+++ (0–76%)	Rare
Leukocytes	↑↑	↑
Lymphocytes	↓	Normal
Hemoglobin	↓	↓ or normal
Platelets	↓	↑↑
CRP	↑↑↑	↑
Ferritin	↑	↑ (non-significantly)
Albumin	↓	↓ or normal
NT-pro-BNP	↑↑↑	↑ or normal
Troponin	↑	Normal
D-dimer	↑↑↑	↑

in other “febrile” conditions in children, including JIA with systemic onset [28]. However, available preliminary autopsy data do not confirm the inflammation of coronary arteries in adult patients with COVID-19 [29,30] and in children with MIS-C [31].

The dilation of the coronary arteries in MIS-C is considered to be associated primarily with endothelial dysfunction (without morphological changes), induced by “proinflammatory” cytokines. Therefore, the pathology of coronary arteries in MIS-C is strikingly different from specific coronary pathology in KD, which is characterized by pronounced dilation and aneurysms, often leading to myocardial infarction, rupture of the aneurysm and sudden death [25]. Certain similarities of clinical and laboratory manifestations are immediately obvious when comparing MIS-C and KD, but specific differences are also there (Table 4). In this regard the study of L Verdoni et al. [32] which was conducted in the epicenter of coronavirus infection in Italy and showed clear differences between MIS-C and KD both in terms of clinical manifestations and laboratory parameters is of great interest. The difference in racial and ethnic background in individuals with similar clinical picture interpreted as a “KD-like syndrome”, suggests that MIS-C develops as a consequence of SARS-CoV-2 infection in a population with a genetic predisposition distinct from that leading to KD [24, 33, 34]. Hyperproduction of proinflammatory cytokines in patients with MIS-C can contribute to the development of similar clinical and laboratory manifestations in patients not only with KD, but also with the “cytokine storm” syndrome (CSS) in COVID-19 [35, 36] and with other SARDs [37, 38] due to underlying “thromboinflammation” as the key pathogenetic mechanism of a wide range of infectious and inflammatory diseases [39, 40].

Intermittent fever, heart, liver and kidney damage, cytopenia, hyperferritinemia, increased concentrations of C-reactive protein (CRP), triglycerides, lactate dehydrogenase, and D-dimer are the clinical and laboratory signs associated with both – the MIS-C and the CSS. Keeping in mind the similar pathogenetic background of CSS in both – MIS-C and MAS, a characteristic complication of sJIA and a very rare phenomenon in other SARDs, other potential origins of excessive inflammation should be ruled out before confirming MIS-C (Table 5)

Table 5. Comparative characteristics of primary and secondary HLH and MIS-C criteria

Criterion	Presence in MIS-C
Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH 2004 y) (5 out of 8 criteria are required)	
Fever (>38 °C)	+
Splenomegaly	+/-
2- or 3-germ lines cytopenia (leukocytes <1,0×10 ⁹ /l, Hb <90 g/L or platelets <100×10 ⁹ /l)	Thrombocytopenia, anemia; normal leukocyte count is often associated with lymphopenia
Elevated triglycerides (>3,0 mmol/L) or low fibrinogen ≤1,5 g/L	+
Presence of hemophagocytosis in the bone marrow aspirates	No data
Hyperferritinemia (>500 µg/L)	+
High levels of soluble CD-25 >2400 U/ml	+
Decreased NK activity	+
MAS in systemic onset juvenile arthritis (first 2 criteria and 2 out of the following 4 are required)	
Fever (>38 °C)	+
Hyperferritinemia (>684 ng/ml)	+
Low platelets count <181×10 ⁹ /ml	+
AST elevation > 48 U/l	+
Elevated triglycerides > 156 mg/dl (>1,75 mmol/L)	+
Decreased fibrinogen ≤ 360 mg/dl (3,6 g/L)	+
MAS in systemic lupus erythematosus (not less than 1 clinical and 2 laboratory criteria are required, bone marrow biopsy is needed only in questionable cases)	
Fever (>38 °C)	+
Hepatomegaly (≥3 cm from the lower edge of the rib cage)	+
Splenomegaly (≥3 cm from the lower edge of the rib cage)	+/-
Hemorrhagic manifestations	In some cases
CNS involvement (excitability, disorientation, drowsiness, headache, convulsions, coma)	Often
2- or 3-germ lines cytopenia (leukocytes <4,0×10 ⁹ /L, Hb <90 g/L or platelets <150×10 ⁹ /L)	Thrombocytopenia, anemia; often, normal leukocyte count can be associated with lymphopenia
AST elevation (>40 units/L)	+
LDH elevation (>567 units/L)	+
Hypofibrinogenemia (<1.5 g/L)	+
Hypertriglyceridemia (>178 mg/dl)	+
Hyperferritinemia (>500 µg/L)	+
Presence of hemophagocytosis in the bone marrow aspirates	No data

[13, 41, 42]. All this taken together suggests that MIS-C, as a complication of SARS-CoV-2 infection, to a certain extent resembles secondary HLH associated with infectious etiological factors, primarily with such viral infections as Epstein–Barr virus, cytomegalovirus, herpes simplex virus, parvovirus B-18, and HIV [43, 44].

Immunopathological mechanisms

Development of symptoms 2–4 weeks after contracting SARS-CoV-2 virus, more often in patients with anti-SARS-CoV-2, indicates that MIS-C is a post-infectious complication,

Table 6. Preliminary guidelines for the treatment of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)

Drug names	Recommended dosing regimens	Notes
IVIg	When KD criteria are present – 2 g/kg body weight. When MAS/HLH criteria are present – 1–2 g/kg body weight.	With extreme caution if kidney function is impaired
Acetylsalicylic acid	When KD criteria are present 30–50 mg/kg/day, and dose de-escalation to 3–5 mg/kg/day in >48 hours after the resolution of fever	With extreme caution in severe thrombocytopenia
Glucocorticoids*	Treatment regimen in accordance with the recommendations for KD, when necessary criteria are present. Treatment regimen in accordance with the recommendations for HLH, when required criteria are present.	With caution in patients having positive PCR test in view of simultaneous viral infection
Anakinra*	2–6 mg/kg/day i/v, treatment duration depends on patient's response and status	
Tocilizumab*	12 mg/kg i/v in patients weighing <30 kg, and 8 mg/kg in patients weighing > 30 kg	

Note. * Sepsis should be ruled out.

and not a manifestation of acute infection [34]. Meanwhile, MIS-C pathogenetic mechanisms are far from being clear [2, 33, 45]. It has been established that IgG anti-SARS-CoV-2 can be detected approximately 2 weeks after contracting SARS-CoV-2 infection, although synthesis of antibodies is not always associated with recovery. It is noteworthy to mention that high titers of IgG and IgA antibodies to SARS-CoV-2 S (spike) protein are detected in children with MIS-C and negative SARS-CoV-2 – PCR tests [46], moreover these titers in children with MIS-C are higher than in adults with severe COVID-19 [47]. At the same time, a decrease in the neutralizing activity of anti-SARS-CoV-2 in patients with MIS-C is indicative of a defect in protective antiviral immunity [48]. In contrast to COVID-19 course in adults [49], the role of specific T-cell immune response to SARS-CoV-2 that potentially contributes to recovery or progression of the disease is not clear in children. Available evidence suggests that SARS-CoV-2 S protein can directly activate T cells. This potential is associated with “superantigen-like” motif in S-protein structure which is equivalent to staphylococcal endotoxin B [50], and, therefore it can eventually induce hyperproduction of proinflammatory cytokines. Quite remarkable is the fact that higher concentration of antibodies against the receptor-binding-domain (RBD) of SARS-CoV-2 S protein is found in patients with severe MIS-C [51] vs moderately severe disease, and higher titers usually correlate with more severe inflammation. The RBD is involved in viral binding to ACE-2 in the cells expressing this enzyme. Presumably anti-SARS-CoV-2 induce a proinflammatory phenotype of immune response in MIS-C triggered by antibody-dependent enhancement (ADE) mechanisms [52], as it had been observed with dengue fever, direct cellular cytotoxicity, formation of “pathogenic” immune complexes (IC), “hyperimmune” activation of macrophages or catalytic antibody activity (abzyme), modifying ACE-2 performance. Another study showed that detection of neutralizing anti-SARS-CoV-2 in MIS-C is associated with excessive production of proinflammatory cytokines such as interleukin (IL) 18, IL16, with increased chemotaxis of myeloid cells, activation of lymphocytes, monocytes, and natural killer cells, and overexpression of ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) and Fc-γ receptor 1 on surfaces of neutrophils and macrophages [53]. Abundant data on a wide range of autoantibodies that bind to endothelial, interstitial, and immune cells is of particular importance, hypothetically allowing to consider MIS-C as a kind of virus-induced autoimmune disease. Additionally, serum of patients with MIS-C was found to contain circulating immune complexes consisting of antibodies to the S-protein and the protein itself which triggered macrophage activation [54]. MJ Carter et al. [55] reported increased serum concentrations of proinflammatory cytokines including IL1β, IL6, IL8, IL10, IL17, interferon (IFN)-γ, alongside with T- and B-cell lymphopenia in the acute phase of

MIS-C, which is very similar to laboratory findings in patients with severe COVID-19 complicated by CSS [56]. Additionally, MIS-C cases were associated with increased expression of CD64 (Fc γ receptor involved in the activation of proinflammatory M1 macrophages) on the membrane of neutrophils and monocytes, and HLA-DR (activation marker) on the membrane of γδ T cells and CD4⁺CCR7⁺ T-cell. Moreover, recovering patients tended to gradually normalize the above-mentioned immune disorders. Another study showed that the range of “hyperinflammation” biomarkers in patients with MIS-C is distinct from that detected in adult COVID-19 cases and children with KD, mostly because of the Th17 type of immune response predominance in KD [57]. Preliminary data on the features of cytokine hyperproduction profiles in patients with MIS-C, KD, MAS and CSS in COVID-19 were obtained by other authors [58, 59].

Principles of therapy

The goals of MIS-C treatment include suppression of systemic inflammation and reduction of persistent organ and system failure risk, but guidelines and recommendation for MIS-C therapy are under development [60–63]. It should be emphasized that, fortunately, the mortality rates in children with MIS-C are relatively low (about 6%), which is significantly lower than in adults with severe COVID-19, especially when complicated by the CSS. Taking into account the recentness of this challenge, current preliminary recommendations are based on the results of open studies [14, 32, 64–73] and the opinion of experts who extrapolated the experience from management of pathogenetically and clinically similar conditions, primarily KD, MAS, HLH, and the CSS syndrome in COVID-19 (Table 6). These recommendations generally envisage administration of intravenous immunoglobulins (IVIg), glucocorticoids (GCs), aspirin, and direct anticoagulants. IVIg with a wide range of immunomodulatory, antiviral and antibacterial effects, is not only the most efficient therapy for KD [74, 75], but also readily used in severe exacerbations of SARDs, sepsis [76], and COVID-19 [77–79]. It is noteworthy to mention that some IVIg preparations contain antibodies that cross-react with SARS-CoV-2 [80]. Plasma of recovered COVID-19 patients is believed to produce positive effect in critically ill not only due to the content of antiviral neutralizing antibodies, but also due to immunomodulatory effects similar to those of IVIg [81]. Rheumatology has accumulated an immense positive experience with GCs in management of “critical” SARDs complications [82] relying on extremely broad spectrum of anti-inflammatory and immunomodulatory effects of these drugs [83, 84]. Potentially GCs can block synthesis of a wide range of proinflammatory mediators (including IL-1α/β, IL6, IL12, IL17, IFN-γ, TNF-α, etc.) [84], which may have pathogenetic significance in development

of KD, MIS-C and COVID-19. Results of the RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 tHERapY) study demonstrate a drop in mortality following administration of dexamethasone in severe COVID-19 patients [85]. Therapeutic relevance of biologics, including inhibitors of IL1, IL6 and TNF- α is substantiated by immune mechanisms underlying MIS-C [45]. According to S Godfred-Kato et al. [23], 80.5% of children with MIS-C received IVIG, 62.8% – systemic GCs, 58.6% – anti-platelet agents, 44.2% – anticoagulants, 41.9% – vasoactive drugs, 22.6% – biologics, and 38.1% of children required oxygen support. Preliminary results suggest IL1 inhibitors to be the most effective therapy for patients resistant to IVIG and GCs, as Anakinra proved high efficacy in children with systemic JIA [86, 87], MAS [88, 89], secondary HLH [90, 91], septic shock [92], as well as in adults with COVID-19 complicated by CSS [93–101]. It is hoped that accumulation and integration of the results from open studies, especially from the pediatric segment of the RECOVERY study, will allow us to better understand the mechanism and predictors of disease progression to MIS-C and find best solutions in terms of effective and safe therapies for pediatric patients.

Conclusion

Currently important data have been obtained supporting recognition of SARS-CoV-2 role in the pathogenesis of a wide range of “hyperinflammatory” syndromes not only in adults [35, 36], but also in children. MIS-C presumably can be considered

as a post-viral (autoimmune?) syndrome, induced by SARS-CoV-2 infection [53, 57]. The role of autoimmune mechanisms is evidenced by data confirming presence of a wide range of autoantibodies in the serum of MIS-C patients that react with antigenic determinants of cardiac, vascular, and gastrointestinal cells [53, 57], also including endoglin, a vascular endothelial glycoprotein involved in maintaining the integrity of the vascular wall. Hyperproduction of a wide range of anti-nuclear autoantibodies documented in adult patients correlated with the severity of COVID-19 [102–105]. However, many questions concerning immunopathological mechanisms and specific features differentiating MIS-C from KD, toxic shock syndrome, HLH, and MAS remain unanswered. Genetic predisposition is an important risk factor for KD and HLH, however, such genetic (or epigenetic) mechanisms that may be involved in MIS-C pathogenesis are not yet established. Further research is needed to develop safe and most effective pharmacotherapeutic strategy for MIS-C with due regard for its clinical and pathogenetic heterogeneity.

Research transparency

The study was not sponsored. Authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript for press.

Declaration on financial and other relationships

All authors participated in drafting of the article concept and in writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors. No honoraria were received by authors for this paper.

REFERENCES

- Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C., Peacock S.J., Prescott H.C. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782–793. DOI: 10.1001/jama.2020.12839.
- Jiang L., Tang K., Levin M., et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis*. 2020 Aug 17:S1473-3099(20)30651-4. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30651-4.
- 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.). DOI: 10.14412/1995-4484-2020-123-132.
- Methodical recommendations: features of clinical manifestations and treatment of the disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children. Version 2 from 03/07/2020 (In Russ.) URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/050/914/original/03062020_дети_COVID-19_v2.pdf
- Steinman J.B., Lum F.M., Pui-Kay Ho P., Kaminski N., Steinman L. Reduced development of COVID-19 in children reveals molecular checkpoints gating pathogenesis illuminating potential therapeutics. *Proc Nat Acad Sci Sep 2020*; 202012358. DOI: 10.1073/pnas.2012358117.
- Fialkowski A., Gernez Y., Arya P., Weinacht K.G., Kinane T.B., Yonker L.M. Insight into the pediatric and adult dichotomy of COVID-19: Age-related differences in the immune response to SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Jul 25. DOI: 10.1002/ppul.24981.
- WHO. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> (Date accessed: July 16, 2020).
- Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem inflammatory syndrome. <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/>. (Date accessed: July 16, 2020).
- The Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance—paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS). <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims>. (Date accessed: July 16, 2020).
- Nakra N.A., Blumberg D.A., Herrera-Guerra A., Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children (Basel)*. 2020 Jul 1;7(7):69. DOI: 10.3390/children7070069. PMID: 32630212; PMCID: PMC7401880.
- Koné-Paut I., Cimaz R. Is it Kawasaki shock syndrome, Kawasaki-like disease or pediatric inflammatory multisystem disease? The importance of semantic in the era of COVID-19 pandemic. *RMD Open*. 2020;6(2):e001333. DOI:10.1136/rmdopen-2020-001333.
- Loke Y.H., Berul C.I., Harahsheh A.S. Multisystem inflammatory syndrome in children: Is there a linkage to Kawasaki disease? *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30(7):389–396. DOI:10.1016/j.tcm.2020.07.004.
- Henderson LA, Cron RQ. Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Childhood Inflammatory Disorders: Diagnosis and Management. *Paediatr Drugs*. 2020;22(1):29–44. DOI: 10.1007/s40272-019-00367-1.
- Dufort E.M., Koumans E.H., Chow E.J., et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med* 2020; 383:347–358. DOI: 10.1056/NEJMoa2021756.
- Levin M. Childhood Multisystem Inflammatory Syndrome – A New Challenge in the Pandemic. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23;383(4):393–395. DOI: 10.1056/NEJMe2023158.
- Cheung E.W., Zachariah P., Gorelik M., et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City [published

- online ahead of print, 2020 Jun 8]. JAMA. 2020;e2010374. DOI:10.1001/jama.2020.10374.
17. Feldstein L.R., Rose E.B., Horwitz S.M., et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. N Engl J Med. 2020;383(4):334–346. DOI: 10.1056/NEJMoa2021680.
18. Ahmed M., Advani S., Moreira A., et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review [published online ahead of print, 2020 Sep 4]. EclinicalMedicine. 2020;100527. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100527
19. Radia T., Williams N., Agrawal P., Harman K., Weale J., et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. Paediatr Respir Rev. 2020 Aug 11:S1526-0542(20)30117-2. DOI: 10.1016/j.prrv.2020.08.001. Epub ahead of print. PMID: 32891582; PMCID: PMC7417920.
20. Abrams J.Y., Godfred-Cato S.E., Oster M.E., et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2: A Systematic Review [published online ahead of print, 2020 Aug 5]. J Pediatr. 2020;S0022-3476(20)30985-9. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.08.003.
21. Hoste L., Van Paemel R., Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: A systematic review medRxiv 2020.08.17.20173641; DOI: 10.1101/2020.08.17.20173641.
22. Aronoff SC, Hall A, Del Vecchio MT. The Natural History of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2–Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Systematic Review. J Pediatric Infec Dis Soc. 2020, p1aa112. DOI: 10.1093/jpids/piaa112.
23. Godfred-Cato S., Bryant B., Leung J., et al. COVID-19–Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children – United States, March–July 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(32):1074–1080. Published 2020 Aug 14. DOI: 10.15585/mmwr.mm6932e2
24. Rowley A.H. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Kawasaki Disease: Two Different Illnesses with Overlapping Clinical Features. J Pediatr. 2020;224:129–132. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.06.057.
25. McCrindle B.W., Rowley A.H., Newburger J.W., et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. Circulation. 2017;135(17):e927–e999. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000484. Erratum in: Circulation. 2019 Jul 30;140(5):e181–e184.
26. Elakabawi K., Lin J., Jiao F, Guo N, Yuan Z. Kawasaki Disease: Global Burden and Genetic Background. Cardiol Res. 2020;11(1):9–14. DOI: 10.14740/cr993.
27. Jhaveri S., Ahluwalia N., Kaushik S., et al. Longitudinal Echocardiographic Assessment of Coronary Arteries and Left Ventricular Function following Multisystem Inflammatory Syndrome in Children [published online ahead of print, 2020 Aug 5]. J Pediatr. 2020;S0022-3476(20)30984-7. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.08.002
28. Muniz J.C., Dummer K., Gauvreau K., Colan S.D., Fulton D.R., Newburger J.W. Coronary artery dimensions in febrile children without Kawasaki disease. Circ Cardiovasc Imaging. 2013 Mar 1;6(2):239–44. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000159.
29. Fox S.E., Lameira F.S., Rinker E.B., Vander Heide R.S. Cardiac Endotheliitis and Multisystem Inflammatory Syndrome After COVID-19. Ann Intern Med. 2020 Jul 29:L20-0882. DOI: 10.7326/L20-0882.
30. Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L., Li G., Quincy Brown J., Vander Heide R.S. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. Lancet Respir Med. 2020;8(7):681–686. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30243-5.
31. Dolnikoff M., Ferreira Ferranti J., de Almeida Monteiro R.A., et al. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. Lancet Child Adolesc Health. 2020;4(10):790–794. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30257-1. Erratum in: Lancet Child Adolesc Health. 2020;4(10):e39.
32. Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A., et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. Lancet. May 13, 2020. Epub ahead of print. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X.
33. Rowley A.H., Shulman S.T., Arditi M. Immune pathogenesis of COVID-19-related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). J Clin Invest. 2020. DOI: 10.1172/JCI143840.
34. Rowley A.H. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. Nat Rev Immunol. 2020 Aug;20(8):453–454. DOI: 10.1038/s41577-020-0367-5.
35. Henderson L.A., Canna S.W., Schulert G.S., et al. On the alert for cytokine storm: Immunopathology in COVID-19. Arthritis Rheum. 2020 Apr 15. DOI: 10.1002/art.41285.
36. Nasonov E., Samsonov M. The role of Interleukin 6 inhibitors in therapy of severe COVID-19. Biomed Pharmacother. 2020 Aug 28;131:110698. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110698
37. Carter S.J., Tattersall R.S., Ramanan A.V. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. Rheumatology (Oxford). 2019;58(1):5–17. DOI: 10.1093/rheumatology/key006.
38. Behrens EM, Koretzky GA. Review: Cytokine storm syndrome: looking toward the precision medicine era. Arthritis Rheum. 2017;69(6):1135–1143. DOI: 10.1002/art.40071.
39. 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 inflammatory rheumatic diseases: at the crossroads of thromboinflammation and autoimmunity. Rheumatology Science and Practice. 2020;58(4):353–367. (In Russ.) DOI: 10.47360/1995-4484-2020-353-367
40. Merrill J.T., Erkan D., Winakur J., James J.A. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. Nat Rev Rheumatol. 2020 Oct;16(10):581–589. DOI: 10.1038/s41584-020-0474-5.
41. Ramos-Casals M., Brito-Zeron P., Lopez-Guillermo A., et al. Adult haemophagocytic syndrome. Lancet. 2014;383:1503–16. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X.
42. Junior H.S., Sakano T.M.S, Rodrigues R.M., et al. Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 from the pediatric emergency physician’s point of view [published online ahead of print, 2020 Sep 11]. J Pediatr (Rio J). 2020;S0021-7557(20)30203-5. DOI: 10.1016/j.jped.2020.08.004.
43. Wang Z., Wang Y., Huang W, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Is Not Only a Childhood Disease: A Multi-Center Study of 613 Cases from Chinese HLH Workgroup. Blood 2014;124(21):4146. DOI: 10.1182/blood.V124.21.4146.4146.
44. Halyabar O., Chang M.H., Schoettler M.L., et al. Calm in the midst of cytokine storm: a collaborative approach to the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome. Pediatr Rheumatol Online J. 2019;17(1):7. DOI: 10.1186/s12969-019-0309-6
45. Tanner T., Wahezi D.M. Hyperinflammation and the utility of immunomodulatory medications in children with COVID-19. Paediatr Respir Rev. 2020;35:81–87. DOI: 10.1016/j.prrv.2020.07.003.
46. Perez-Toledo M., Faustini S.E., Jossi S.E., et al. Serology confirms SARS-CoV-2 infection in PCR-negative children presenting with Paediatric Inflammatory Multi-System Syndrome. medRxiv [Preprint]. 2020 Jun 7:2020.06.05.20123117. DOI: 10.1101/2020.06.05.20123117.
47. Anderson E.M., Diorio C., Goodwin E.C., et al. SARS-CoV-2 antibody responses in children with MIS-C and mild and severe COVID-19. Preprint. medRxiv. 2020;2020.08.17.20176552. Published 2020 Aug 18. DOI: 10.1101/2020.08.17.20176552.
48. Weisberg S.P., Connors T, Zhu Y., et al. Antibody responses to SARS-CoV2 are distinct in children with MIS-C compared to adults with COVID-19. medRxiv 2020.07.12.20151068; DOI: 10.1101/2020.07.12.20151068.

49. Sette A., Crotty S. Pre-existing immunity to SARS-CoV-2: the knowns and unknowns. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(8):457–458. DOI: 10.1038/s41577-020-0389-z. Erratum in: *Nat Rev Immunol.* 2020 Oct;20(10):644.
50. Cheng M.H., Zhang S., Porritt R.A., Ardit M., Baha I. An insertion unique to SARS-CoV-2 exhibits superantigenic character strengthened by recent mutations. *bioRxiv* 2020.05.21.109272; DOI: 10.1101/2020.05.21.109272.
51. Rostad C.A., Chahroudi A., Mantus G., et al. Quantitative SARS-CoV-2 Serology in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C). *Pediatrics.* 2020 Sep 2:e2020018242. DOI: 10.1542/peds.2020-018242.
52. Lee W.S., Wheatley A.K., Kent S.J., et al. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nat Microbiol* 2020;5:1185–1191. DOI: 10.1038/s41564-020-00789-5.
53. Gruber C., Patel R., Trachman R., et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Preprint. *medRxiv.* 2020;2020.07.04.20142752. DOI: 10.1101/2020.07.04.20142752.
54. Hoepel W., Chen H-J., Allahverdiyeva S., et al. Anti-SARS-CoV-2 IgG from severely ill COVID-19 patients promotes macrophage hyper-inflammatory responses. *bioRxiv* 2020.07.13.190140; DOI: 10.1101/2020.07.13.190140.
55. Carter M.J., Fish M., Jennings A. et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2020. DOI: 10.1038/s41591-020-1054-6.
56. Mangalmurti N., Hunter C.A. Cytokine Storms: Understanding COVID-19. *Immunity.* 2020;53(1):19–25. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.06.017.
57. Consiglio C.R., Cotugno N., Sardh F., et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell.* 2020 Sep 6:S0092-8674(20)31157-0. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.016.
58. Lee P.Y., Day-Lewis M., Henderson L.A., et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-COV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest.* 2020 Jul 23:141113. DOI: 10.1172/JCI141113.
59. Diorio C., Henrickson S.E., Vella L.A., et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *J Clin Invest.* 2020 Jul 30:140970. DOI: 10.1172/JCI140970.
60. Harwood R., Allin B., Jones C.E., et al. PIMS-TS National Consensus Management Study Group. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020 Sep 18:S2352-4642(20)30304-7. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30304-7.
61. Henderson L.A., Canna S.W., Friedman K.G., et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19. Version 1. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Jul 23:10.1002/art.41454. DOI: 10.1002/art.41454.
62. Elias M.D., McCrindle B.W., Larios G., et al. Management of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19: A Survey from the International Kawasaki Disease Registry. *CJC Open.* 2020 Sep 11. DOI: 10.1016/j.cjco.2020.09.004.
63. European Centre for Disease Prevention and Control . ECDC; Stockholm: 2020. Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-risk-assessment-paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-15-May-2020.pdf> [cited 7.7.20]
64. Grimaud M., Starck J., Levy M., et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care.* 2020;10(1):69. DOI: 10.1186/s13613-020-00690-8.
65. Toubiana J., Poirault C., Corsia A., et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ.* 2020 Jun 3;369:m2094. DOI: 10.1136/bmj.m2094.
66. Chiotos K., Bassiri H., Behrens E.M., et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the Coronavirus 2019 Pandemic: A Case Series. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020;9(3):393–398. DOI: 10.1093/jpids/piaa069.
67. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C., et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020;395(10237):1607–1608. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1.
68. Belhadj Z., Méot M., Bajolle F., et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation.* 2020 May 17. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360.
69. Cheung E.W., Zachariah P., Gorelik M., et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. *JAMA.* 2020;324(3):294–296. DOI: 10.1001/jama.2020.10374.
70. Whittaker E., Bamford A., Kenny J., et al.; PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020;324(3):259–269. DOI: 10.1001/jama.2020.10369.
71. Miller J., Cantor A., Zachariah P., et al. Gastrointestinal Symptoms as a Major Presentation Component of a Novel Multisystem Inflammatory Syndrome in Children That Is Related to Coronavirus Disease 2019: A Single Center Experience of 44 Cases. *Gastroenterology.* 2020 Jun 4:S0016-5085(20)34753-3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.079.
72. Feldstein L.R., Rose E.B., Horwitz S.M., et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2020 Jul 23;383(4):334–346. DOI: 10.1056/NEJMoa2021680.
73. Capone C.A., Subramony A., Sweberg T., et al. Characteristics, Cardiac Involvement, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome of Childhood Associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Infection. *J Pediatr.* 2020;224:141–145. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.06.044.
74. Lo M.S., Newburger J.W. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(1):64–69. DOI: 10.1111/1756-185X.13220.
75. Wong P.H., White K.M. Impact of Immunoglobulin Therapy in Pediatric Disease: a Review of Immune Mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(3):303–314. DOI: 10.1007/s12016-015-8499-2.
76. Perez E.E., Orange J.S., 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.

81. Rojas M., Rodríguez Y., Monsalve D.M., et al. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102554. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102554
82. Hardy R.S., Raza K., Cooper M.S. Therapeutic glucocorticoids: mechanisms of actions in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(3):133–144. DOI:10.1038/s41584-020-0371-y.
83. 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.
84. Cain D.W., Cidlowski J.A. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol.* 2017; 17(4):233–247. DOI: 10.1038/nri.2017.1
85. RECOVERY Collaborative Group, Horby P., Lim W.S., et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 – Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020;10.1056/NEJMoa2021436. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
86. Vastert S.J., Jamilloux Y., Quartier P., et al. Anakinra in children and adults with Still's disease. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(Suppl 6):vi9–vi22. DOI: 10.1093/rheumatology/kez350.
87. Toplak N., Blazina Š., Avčin T. The role of IL-1 inhibition in systemic juvenile idiopathic arthritis: current status and future perspectives. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:1633–1643. DOI: 10.2147/DDDT.S114532.
88. Monteagudo L.A., Boothby A., Gertner E. Continuous Intravenous Anakinra Infusion to Calm the Cytokine Storm in Macrophage Activation Syndrome. *ACR Open Rheumatol.* 2020;2(5):276–282. DOI:10.1002/acr2.11135.
89. Sönmez H.E., Demir S., Bilginer Y., Özen S. Anakinra treatment in macrophage activation syndrome: a single center experience and systemic review of literature. *Clin Rheumatol.* 2018;37(12):3329–3335. DOI: 10.1007/s10067-018-4095-1.
90. Mehta P., Cron R.Q., Hartwell J., Manson J.J., Tattersall R.S. Silencing the cytokine storm: the use of intravenous anakinra in haemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(6):e358–e367. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30096-5.
91. Eloiseily E.M., Weiser P., Crayne C.B., et al. Benefit of anakinra in treating pediatric secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheum.* 2020;72(2):326–334. DOI: 10.1002/art.41103.
92. Shakoory B., Carcillo J.A., Chatham W.W., et al. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Crit Care Med.* 2016;44(2):275–281. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001402.
93. Aouba A., Baldolli A., Geffray L., et al. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series [published online ahead of print, 2020 May 6]. *Ann Rheum Dis.* 2020;annrheumdis-2020-217706. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217706.
94. 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.
95. Navarro-Millán I., Sattui S.E., Lakhanpal A., Zisa D., Siegel C.H., Crow M.K. Use of Anakinra to Prevent Mechanical Ventilation in Severe COVID-19: A Case Series [published online ahead of print, 2020 Jun 30]. *Arthritis Rheumatol.* 2020;10.1002/art.41422. DOI: 10.1002/art.41422.
96. Franzetti M., Pozzetti U., Carugati M., et al. Interleukin-1 receptor antagonist anakinra in association with remdesivir in severe COVID-19: A case report. *Int J Infect Dis.* 2020;97:215–218. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.05.050.
97. 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.
98. Day J.W., Fox T.A., Halsey R., Carpenter B., Kottaridis P.D. Interleukin-1 blockade with anakinra in acute leukaemia patients with severe COVID-19 pneumonia appears safe and may result in clinical improvement. *Br J Haematol.* 2020;190(2):e80–e83. DOI: 10.1111/bjh.16873.
99. Pontali E., Volpi S., Antonucci G., et al. Safety and efficacy of early high-dose IV anakinra in severe COVID-19 lung disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):213–215. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.002.
100. Huet T., Beaussier H., Voisin O., et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(7):e393–e400. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30164-8.
101. Cauchois R., Koubi M., Delarbre D., et al. Early IL-1 receptor blockade in severe inflammatory respiratory failure complicating COVID-19. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(32):18951–18953. DOI: 10.1073/pnas.2009017117.
102. 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: 10.1101/2020.04.27.20077180.
103. 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
104. 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.
105. 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.

Kaleda M.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0513-6826>
Nikishina I.P. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1842-0348>
Fedorov E.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2671-1655>
Nasonov E.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Эффективность и безопасность нетакимаба у пациентов с псориатическим артритом: результаты клинического исследования III фазы PATERA

Т.В. Коротаева^{1*}, В.И. Мазуров², А.М. Ли́ла¹, И.З. Гайдукова^{2,3}, А.Л. Бакулев⁴, А.В. Самцов⁵, В.Р. Хайрутдинов⁵, А.В. Еремеева⁶, М.А. Морозова⁶

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, д. 34а

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России 191015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

³ Санкт-Петербургское ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» 190068, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, д. 30

⁴ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»

Минздрава России 410012, Российская Федерация, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

⁵ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России 194044, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

⁶ ЗАО «БИОКАД», г. Санкт-Петербург, Россия. 198515, Российская Федерация, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, 34а

Нетакимаб — гуманизированное моноклональное антитело против интерлейкина-17 А, разрешенное для применения у пациентов с псориатическим артритом, анкилозирующим спондилитом и бляшечным псориазом. В данной статье представлены результаты 24-недельного периода клинического исследования III фазы PATERA.

Целью исследования PATERA являлась оценка эффективности и безопасности нетакимаба в сравнении с плацебо у пациентов с активным псориатическим артритом.

Пациенты и методы. 194 больных с активным псориатическим артритом с недостаточным ответом на предшествующую терапию, включающую нестероидные противовоспалительные препараты, синтетические базисные противовоспалительные препараты или генно-инженерные биологические препараты, были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу нетакимаба 120 мг или группу плацебо. Препараты вводились подкожно на неделях 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 14, 18, 22. Пациенты группы плацебо, у которых не было зафиксировано 20% улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR20) на неделе 16, были переведены на лечение нетакимабом с сохранением заслепления. Основным показателем эффективности являлась доля пациентов, достигших ACR20 на 24 нед.

Результаты. 82,5% пациентов в группе нетакимаба и 9,3% пациентов в группе плацебо достигли ACR20 на 24 нед. (95% ДИ [0,63; 0,84] ($P < 0,0001$)). На фоне терапии нетакимабом наблюдалось значимое улучшение состояния кожных покровов и снижение выраженности аксиальных проявлений псориатического артрита. Пациенты хорошо переносили нетакимаб. По спектру нежелательных явлений он в целом не отличался от плацебо. Наиболее частые нежелательные явления, связанные с лечением (повышение уровня аланинаминотрансферазы, инфекции, лимфопения), были ожидаемыми и соответствовали данным о безопасности применения других ингибиторов ИЛ-17.

Выводы. Нетакимаб в дозе 120 мг достоверно превосходит по эффективности плацебо при лечении пациентов с активным псориатическим артритом. Показан благоприятный профиль безопасности нетакимаба, соответствующий классу ингибиторов ИЛ-17.

Ключевые слова: нетакимаб, псориатический артрит, ингибиторы интерлейкина-17

Для цитирования: Коротаева Т. В., Мазуров В. И., Ли́ла А. М., Гайдукова И. З., Бакулев А. Л., Самцов А. В., Хайрутдинов В. Р., Еремеева А. В., Морозова М. А. Эффективность и безопасность нетакимаба у пациентов с псориатическим артритом: результаты клинического исследования III фазы PATERA. Научно-практическая ревматология. 2020;58 (5):480–488.

EFFICACY AND SAFETY OF NETAKIMAB IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS: RESULTS OF THE PHASE III PATERA CLINICAL STUDY

Tatiana V. Korotaeva^{1,*}, Vadim I. Mazurov², Aleksandr M. Lila¹, Inna Z. Gaydukova^{2,3}, Andrey L. Bakulev⁴, Aleksey V. Samtsov⁵, Vladislav R. Khairutdinov⁵, Anna V. Eremeeva⁶, Maria A. Morozova⁶

Netakimab (NTK) is a humanized anti-interleukin-17A (IL-17A) monoclonal antibody approved for the treatment of psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, moderate to severe psoriasis. Here, we present the results of the 24-weeks double blind period of the PATERA study.

Objective. The objective of the study was to evaluate the efficacy and safety of NTK compared to placebo in patients with psoriatic arthritis (PsA).

Patients and methods. 194 patients with active PsA with an inadequate response to previous therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, conventional or biologic disease-modifying antirheumatic drugs, were randomized in a 1:1 ratio to receive subcutaneous 120 mg NTK or placebo at weeks 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 14, 18, 22. At week 16 ACR20 (20% improvement in the American College of Rheumatology response criteria) non-responders in placebo group were reassigned to NTK in a blinded manner. The primary endpoint was the proportion of patients achieved ACR20 response at week 24.

Results. 82,5% of patients in the NTK group and 9.3% of patients in the placebo group achieved ACR20 at week 24 with the 95% CI [0,63; 0,84] ($p < 0,0001$). Skin manifestations and axial disease significantly improved with NTK. The safety profile of NTK was comparable to placebo. The most frequent treatment-related AEs were expected and common for all other IL-17 inhibitors: increased alanine aminotransferase (ALT), infections, lymphopenia.

Conclusion. NTK in the dose of 120 mg has superior efficacy over placebo in patients with active psoriatic arthritis. The safety profile is consistent with other IL-17 inhibitors.

Key words: netakimab, psoriatic arthritis, interleukin-17 inhibitors

For citation: Korotaeva T.V., Mazurov V.I., Lila A.M., Gaydukova I.Z., Bakulev A.L., Samtsov A.V., Khairutdinov V.R., Eremeeva A.V., Morozova M.A. Efficacy and safety of netakimab in patients with psoriatic arthritis: results of the phase III PATERA clinical study. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice 2020;58(5):480–488 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-480-488

Введение

Псориатический артрит (ПсА) — это хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, которое часто развивается у пациентов с кожным псориазом. ПсА характеризуется наличием периферического артрита, дактилита, энтезита, а также аксиальных проявлений в виде спондилита и сакроилиита, которые обнаруживаются у 25–70% пациентов [1, 2]. Основные клинические симптомы ПсА, такие как боль, скованность и припухлость суставов, могут значительно снизить активность пациента. В зависимости от клинической формы ПсА может быть представлен асимметричным олигоартритом (с вовлечением ≤4 суставов), преимущественным поражением дистальных межфаланговых суставов, ревматоидоподобной формой с симметричным или асимметричным поражением мелких суставов кистей (с вовлечением ≥5 суставов), реже регистрируется мутилирующий артрит (примерно у 5% пациентов), характеризующийся распространенной резорбцией суставных поверхностей (остеолиз) с укорочением пальцев кистей и/или стоп. ПсА может значительно снижать качество жизни больных. Кроме того, высокая активность заболевания сопряжена с прогрессирующим повреждением суставов и увеличением риска смертности [2, 3].

Точный механизм развития ПсА не установлен. Имеются доказательства значимой роли ИЛ-17 в патогенезе как псориаза, так и ПсА. ИЛ-17 демонстрирует выраженную провоспалительную активность как *in vitro*, так и *in vivo*, а также оказывает влияние на различные клеточные мишени в коже и суставах, способствуя развитию воспаления, повреждению костей и суставов. Клетки, продуцирующие ИЛ-17, в большом количестве обнаруживаются в сыворотке крови, синовиальной жидкости и псориатических бляшках у пациентов с ПсА, причем количество этих клеток коррелирует с тяжестью заболевания [4]. Блокада ИЛ-17 уменьшает синтез провоспалительных цитокинов и замедляет процессы резорбции в костной ткани.

Нетакимаб (НТК) — оригинальное рекомбинантное гуманизированное моноклональное IgG1 антитело против ИЛ-17 А. Важнейшей особенностью структуры НТК является использование иммуноглобулиновой цепи в качестве основы антитела. Тяжелые цепи были гуманизированы, в результате чего все аминокислотные последовательности были заменены на человеческие, за исключением нескольких фрагментов в CDR-области (CDR-области — части молекулы, обеспечивающие плотность связывания с антигеном). Далее к модифицированным цепям были добавлены полностью человеческие легкие цепи. Таким образом, были достигнуты две

цели: сохранена высокая связывающая способность (аффинность) и значительно снижена потенциальная иммуногенность гуманизированного антитела. С целью улучшения профиля безопасности и фармакокинетических свойств препарата модификации подвергся и Fc-фрагмент. Изменения были направлены на снижение антителозависимой цитотоксичности и, соответственно, уменьшение числа возможных нежелательных реакций за счет уменьшения влияния НТК на клетки иммунной системы.

Превосходство НТК в дозе 120 мг над плацебо было ранее подтверждено в двух исследованиях III фазы у пациентов с бляшечным псориазом (BCD-085–7/PLANETA, NCT03390101) и анкилозирующим спондилитом (BCD-085–5/ASTERA, NCT03447704) [5–8].

Цель. Целью исследования PATERA являлась оценка эффективности и безопасности НТК в сравнении с плацебо у пациентов с активным ПсА.

Пациенты и методы

PATERA — это продолжающееся международное многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование III фазы, проводимое в 24 исследовательских центрах в Российской Федерации и в Республике Беларусь в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и надлежащей клинической практики. Исследование было одобрено центральными регуляторными органами Российской Федерации и Республики Беларусь и этическими комитетами каждого из участвующих центров. Исследование было зарегистрировано в базе Национальных институтов здравоохранения США (ClinicalTrials.gov; NCT03598751).

В данной статье представлены результаты 24-недельного двойного слепого периода исследования. В него включались пациенты в возрасте 18 лет и старше, которым не менее чем за 6 мес. до включения был установлен диагноз ПсА в соответствии с критериями CASPAR [9], с числом болезненных суставов (ЧБС) ≥3 из 68 и числом припухших суставов (ЧПС) ≥3 из 66, имеющие по крайней мере одну псориатическую бляшку диаметром ≥2 см и/или псориаз ногтей и/или документальное подтверждение бляшечного псориаза в анамнезе. В исследование включались пациенты с неадекватным ответом на предыдущую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). На протяжении анализируемого периода допускалось продолжение применения

¹ V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow,

Kashirskoe highway, 34A

² I.I. Mechnikov North-Western State Medical University 191015, Russian Federation, Saint

Petersburg, Kirochnaya str., 41

³ St-Petersburg Clinical Rheumatology Hospital No 25 190068, Russian Federation, Saint

Petersburg, Bolshaya Podyacheskaya str., 30

⁴ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky 410012, Russian Federation, Saratov,

Bolshaya Kazachya str., 112

⁵ Military medical academy of S.M. Kirov 194044, Russian Federation, Saint

Petersburg, Akademika Lebedeva str., 6

⁶ JSC BIOCAD 198515, Russian Federation, Saint

Petersburg, Strelina, Svyazi str., 34A

Контакты: Коротаева Т.В., e-mail: tatianakorotaeva@gmail.com

Contact: Korotayeva T.V., e-mail: tatianakorotaeva@gmail.com

Поступила: 20.06.2020

НПВП, пероральных глюкокортикоидов (в дозе ≤ 10 мг в пересчете на преднизолон) и метотрексата в стабильной дозе.

Основными критериями невключения являлись предшествующая терапия моноклональными антителами против ИЛ-17 или его рецептора, а также против ИЛ-12/23, или использование более двух препаратов моноклональных антител или их фрагментов. В случае предшествующего применения каких-либо других ГИБП требовался соответствующий отмывочный период. Глюкокортикоиды для парентерального введения и любые препараты для внутрисуставных инъекций подлежали отмене по крайней мере за 4 нед. до подписания формы информированного согласия (ИС). Топические/пероральные ретиноиды, фототерапия или другие местные лекарственные средства для лечения псориаза должны были быть отменены после подписания формы ИС. Применение БПВП (кроме метотрексата) не допускалось со дня подписания ИС и на протяжении всего исследования.

Пациенты, соответствовавшие критериям включения и не имевшие критериев невключения, стратифицировались по следующим факторам: предшествующее применение ГИБП (да/нет), текущая терапия метотрексатом (да/нет). Далее пациенты рандомизировались в соотношении 1:1 в группу НТК или группу плацебо.

Основной период терапии включает заслепленную фазу (0–24 нед.), за которой следует открытый период. В течение первых 3 нед. все пациенты получали подкожные инъекции НТК в дозе 120 мг или плацебо один раз в неделю (фаза индукции). Далее пациенты группы НТК получали его в прежней дозе на неделях 4, 6, 8 и 10, а затем один раз каждые 4 нед. начиная с недели 14. Пациентам второй группы вводилось плацебо на неделях 4, 6, 8, 10 и 14. Участники, у которых не было достигнуто 20% улучшения по критериям ACR (ACR20) на неделе 16, были переведены на активную терапию с сохранением заслепления и получали НТК на неделях 18 и 22. Пациенты, достигшие ACR20, продолжали получать плацебо на 18 и 22 нед. На 24 нед. был проведен анализ эффективности.

НТК и плацебо представлялись в идентичных преднаполненных шприцах, содержащих 60 мг НТК в 1,0 мл или 1,0 мл плацебо, в неотличимой упаковке. НТК и плацебо вводили в виде двух подкожных инъекций по 1,0 мл каждая. Инъекции проводились уполномоченным персоналом в исследовательском центре. В настоящее время все пациенты завершили двойной слепой период исследования.

Параметры оценки

Основным показателем эффективности являлась доля пациентов, достигших ACR20 на неделе 24. Дополнительными показателями эффективности были:

- достижение ACR20, 50% (ACR50) и 70% (ACR70) улучшения по критериям ACR;
- ответ в соответствии с критериями Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC);
- минимальная активность заболевания, определяемая наличием как минимум 5 из 7 следующих критериев: ЧБС ≤ 1 , ЧПС ≤ 1 , PASI ≤ 1 или BSA ≤ 3 , оценка боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) ≤ 15 мм, оценка активности заболевания пациентом по ВАШ ≤ 20 мм, HAQ-DI $\leq 0,5$, число воспаленных энтезисов ≤ 1 ;
- 75% (PASI75), 90% (PASI90) и 100% (PASI100) улучшение индекса площади и степени тяжести псориаза

(Psoriasis Area Severity Index, PASI) у пациентов с общей площадью поражения кожи псориазом (Body Surface Area, BSA) ≥ 3 ;

- активность заболевания по индексам DAS28-CPB (4) и DAPSA (Disease Activity Score 28-joint count C-reactive protein и Disease Activity in Psoriatic Arthritis);

- оценка функционального статуса по HAQ-DI;

- Лидский индекс энтезита (Leeds Enthesitis Index, LEI) у пациентов с LEI > 0 ;

- Лидский индекс дактилита (Leeds Dactylitis Index, LDI) у пациентов с LDI > 0 ;

- индекс тяжести псориаза ногтей (Nail Psoriasis Severity Index, NPSI) у пациентов с NPSI > 0 .

НЯ регистрировали в соответствии с Общими терминологическими критериями для обозначения нежелательных явлений (CTCAE), версией 5.0, и обобщали с использованием медицинского словаря MedDRA (версия 22.0). В соответствии с терминологией, принятой в ICH E2A, 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, определялось как НЯ. Под нежелательными реакциями понимали все негативные реакции, связанные с применением исследуемой терапии.

Образцы крови для анализа иммуногенности забирались до введения первой дозы НТК/плацебо и далее на неделях 2, 12 и 24. Образцы анализировали с использованием валидированного метода иммуноферментного анализа (ИФА). Показателем иммуногенности являлась доля пациентов с наличием связывающих/нейтрализующих антител к препарату.

Объем выборки

Для расчета объема выборки были использованы литературные данные о клинической эффективности иксекизумаба при применении у пациентов с активным ПсА [10]. Критерием эффективности являлась разница между группами в частоте достижения ACR20 на неделе 24. При предположительной частоте такого ответа в группах препарата и плацебо 53 и 19% соответственно, выборка из 176 пациентов (по 88 в каждой группе) обеспечивает 80% мощность для доказательства превосходства с предположенной границей 15% и ошибкой I рода 2,5%. Учитывая ожидаемую частоту выбывания около 10%, итоговый объем выборки составил 194 пациента (по 97 участников в каждой группе).

Статистические методы

Гипотезой исследования являлось превосходство исследуемого препарата над плацебо по основному показателю эффективности. Проверка гипотезы осуществлялась путем расчета 95% доверительного интервала (ДИ) для разницы по частоте ACR20 в основной и контрольной группах. Для подтверждения правильности гипотезы нижняя граница рассчитанного 95% ДИ для отношения числа пациентов, достигших ACR20, должна была превышать установленный предел клинически незначимых различий, равный 15%.

Анализ эффективности проводили в популяции intent-to-treat (ITT), представленной всеми рандомизированными пациентами. Данные пациентов группы плацебо, которые были переведены на лечение НТК

после 16 нед., обрабатывались согласно стратегии while-on-treatment: значения, полученные на неделе 16, были использованы при анализе эффективности на неделях 20 и 24. Для сравнения категориальных данных использовали точный критерий Фишера и критерий *хи-квадрат* Пирсона. Пациенты с отсутствующими данными или досрочно прекратившие участие в исследовании расценивались как неответчики (non-responder imputation). Для сравнения количественных данных использовали t-критерий Стьюдента и дисперсионный анализ повторных измерений. Пропущенные значения замещались методом множественной импутации (multiple imputation).

Анализ безопасности включал всех пациентов, которые получили по крайней мере одно введение НТК или плацебо. Доли пациентов с НЯ, серьезными НЯ (СНЯ), связанными и не связанными с исследуемой терапией, доли пациентов с местными реакциями, а также досрочно выбывших по причинам, связанным с безопасностью, оценивались в каждой группе. Данные о безопасности были проанализированы с помощью точного критерия Фишера и критерия *хи-квадрат* Пирсона.

Результаты

Исследуемая популяция

Анализируемый период (0–24 нед.) продолжался с июля 2018 г. (дата первого стартового визита) до июня 2019 г. (дата завершения анализируемого периода последним участником). В общей сложности 194 пациента были рандомизированы в две группы: НТК ($n=97$) и плацебо ($n=97$), все участники получили по крайней мере одну дозу исследуемого препарата или плацебо, 2 пациента выбыли из исследования досрочно по причине отзыва ИС и некомплаентности (рис. 1).

Исходные характеристики

Исходные демографические характеристики пациентов, а также исходные характеристики заболевания в обеих группах были сопоставимы. Средний возраст пациентов составил 44 и 43 года в группе НТК и плацебо соответственно. Большинство участников были представителями европеоидной расы. Средняя продолжительность заболевания была сходной. Группы были сопоставимы по исходной активности заболевания, которая оценивалась по DAPSA и DAS28-CPB (4), а также предшествующей терапии ПсА (табл. 1). 85,6% участников получали метотрексат на момент подписания ИС, 20,1% участников из общей популяции сообщили о предшествующем лечении ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО). Только у 13 пациентов, получавших плацебо, был ответ ACR20 на неделе 16. Они продолжили получать плацебо вплоть до недели 24.

Основной показатель эффективности

82,5% пациентов группы НТК и 9,3% пациентов группы плацебо достигли ACR20 на неделе 24. 95% ДИ для разницы частот достижения ACR20 составил [0,63; 0,84] ($p<0,0001$). Нижняя граница 95% ДИ превышает предположенную границу превосходства ($\delta=0,15$). Таким образом, подтверждено превосходство НТК над плацебо.

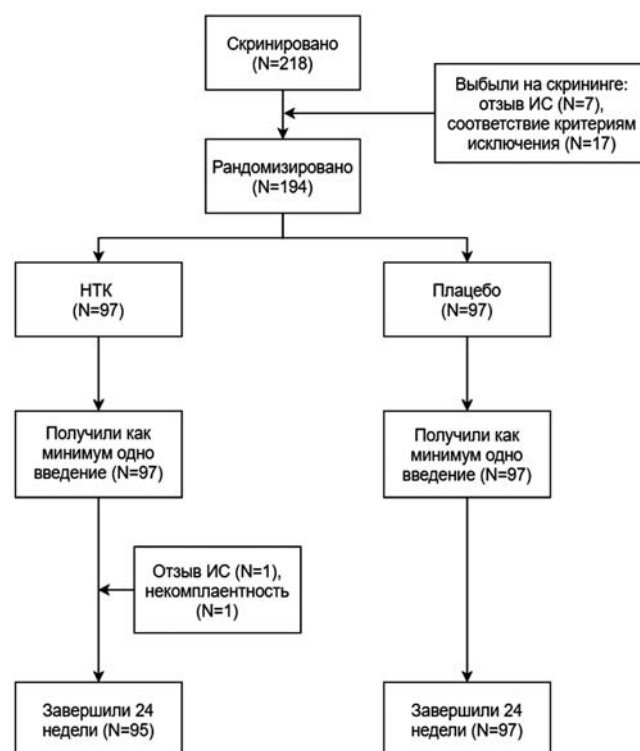


Рис. 1. Распределение пациентов

Примечание: ИС – информированное согласие; НТК – нетакимаб.

Таблица 1. Характеристика больных

Показатель	НТК ($n=97$)	Плацебо ($n=97$)
Возраст, лет, $M\pm\sigma$	44,0 $\pm$ 11,7	43,1 $\pm$ 11,9
Раса, n (%)		
Европеоидная*	96 (99)	96 (99)
Монголоидная*	1 (1)	1 (1)
Мужчины, n (%)	52 (53,6)	50 (51,6)
Продолжительность заболевания, лет, $M\pm\sigma$	5,3 $\pm$ 6,1	5,7 $\pm$ 6,5
ИМТ, $кг/м^2$, $M\pm\sigma$	28,5 $\pm$ 5,4	27,7 $\pm$ 5,4
DAPSA, $M\pm\sigma$	32,2 $\pm$ 12,2	33,5 $\pm$ 16,0
DAS28-CPB (4), $M\pm\sigma$	4,6 $\pm$ 1,0	4,4 $\pm$ 1,0
HAQ-DI, $M\pm\sigma$	1,2 $\pm$ 0,6	1,2 $\pm$ 0,6
ЧБС (66/68), $M\pm\sigma$	12,9 $\pm$ 10,0	12,0 $\pm$ 9,9
ЧПС (66/68), $M\pm\sigma$	7,0 $\pm$ 4,9	7,2 $\pm$ 7,2
BSA $\geq$ 3%, n (%)	76 (78,4)	72 (74,2)
PASI*, $M\pm\sigma$	14,6 $\pm$ 11,4	12,3 $\pm$ 10,0
Дактилит, n (%)	30 (30,9)	31 (32,0)
Энтезит, n (%)	46 (47,2)	48 (49,5)
NAPSI, n (%)	73 (75,3)	76 (78,4)
Воспалительная боль в спине, n (%)	54 (55,7)	50 (51,5)
Терапия ПсА		
Прием метотрексата в настоящее время, n (%)	83 (85,6)	83 (85,6)
Продолжительность применения метотрексата, лет, $M\pm\sigma$	2,2 $\pm$ 4,4	2,1 $\pm$ 2,9
Применение глюкокортикоидов в настоящее время, n (%)	7 (7,2)	13 (13,4)
Применение ингибиторов ФНО, n (%)	22 (22,7)	17 (17,5)

Примечание. * пациенты с исходным BSA $\geq$ 3; ИМТ – индекс массы тела; ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; ФНО – фактор некроза опухоли.

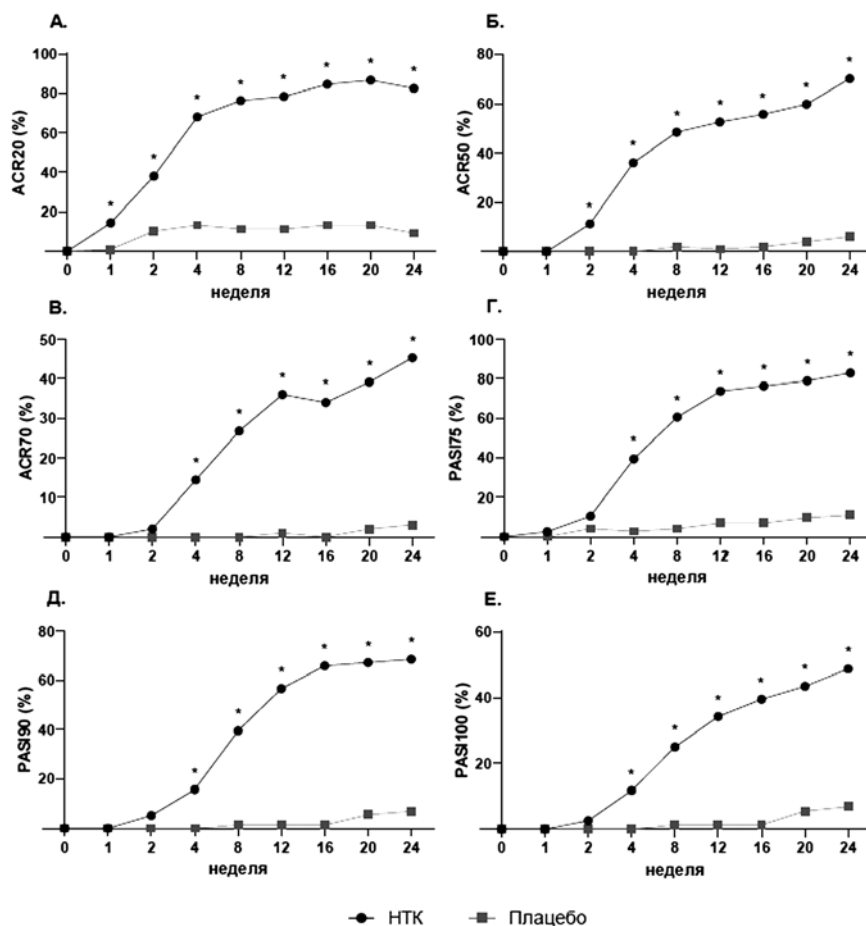


Рис. 2. Эффективность терапии на протяжении 24 нед. исследования (частота показателей эффективности на разных сроках наблюдения)
Примечание. * HTK в сравнении с плацебо, $p < 0,05$.

Дополнительные показатели эффективности

Уже в первую неделю лечения между группами HTK и плацебо была отмечена значимая разница почти по всем показателям эффективности.

Доля пациентов, достигших ACR20, была значимо выше в группе HTK уже на неделе 1 ($p = 0,0013$). Частота ACR50 и ACR70 также была значимо выше у пациентов, получавших HTK, в сравнении с группой плацебо, начиная с недель 2 и 4 соответственно, с сохранением превосходства вплоть до недели 24 ($p < 0,05$) (рис. 2).

86,6% пациентов в группе HTK и 28,9% пациентов в группе плацебо достигли ответа по критериям PsARC на неделе 24 ($p < 0,0001$).

Группа HTK характеризовалась значимым снижением активности заболевания согласно индексам DAS28-CPB (4) и DAPSA, а также улучшением функционального статуса, оценивавшегося по индексу HAQ-DI, начиная с недели 1. Средние изменения относительно исходного уровня индексов DAS28-CPB (4), DAPSA и HAQ-DI значимо различались в группах HTK и плацебо на неделе 24 и составляли $-2,1$ и $-0,3$; $-22,7$ и $-3,8$; $-0,6$ и $-0,1$ соответственно ($p < 0,0001$). Критериям минимальной активности заболевания на неделе 24 соответствовали 42,3% пациентов в группе HTK и 1,0% в группе плацебо ($p < 0,0001$).

На фоне терапии HTK отмечалось выраженное снижение интенсивности аксиальных проявлений. Оценка проводилась у пациентов, исходно имевших

воспалительную боль в спине. Среднее изменение индекса ASDAS-CPB на неделе 24 составило $-1,6$ и $-0,1$ для HTK и плацебо соответственно ($p < 0,0001$). Аналогичные результаты были получены для индекса BASDAI со средним изменением на 24 нед. $-2,8$ и $-0,2$ соответственно ($p < 0,0001$).

У большинства пациентов с исходным BSA ≥ 3 наблюдалось уменьшение площади и степени тяжести псориазического поражения кожных покровов на протяжении 24 недель применения HTK. Значимые различия между группами терапии наблюдались уже на неделе 4. Ответ PASI75 на неделе 24 был зафиксирован у 82,9% пациентов в группе HTK и у 11,1% в группе плацебо ($p < 0,0001$). Доли пациентов с ответами PASI90 и PASI100 при использовании HTK встречались значительно чаще, чем в группе плацебо (рис. 2). Среди пациентов, исходно имевших псориазическое поражение ногтей, значение NPSI 0 баллов на неделе 24 в группе HTK отмечалось в 31,5% и в группе плацебо – в 5,3% случаев ($p < 0,0001$).

На фоне лечения HTK к неделе 24 разрешение имевшегося исходно энтезита (LEI=0) зафиксировано значимо чаще, чем у пациентов, получавших плацебо (63,0 и 4,2%, $p < 0,0001$), значимо больший процент пациентов с исходной оценкой LDI > 0 достиг LDI=0 к этой же временной точке (76,7 vs 9,7% в группах HTK и плацебо соответственно, $p < 0,0001$) (табл. 2).

Безопасность

Представлены результаты, полученные в рамках заслепленного периода исследования. Участники, рандомизированные в группу плацебо и не достигшие ACR20 на неделе 16, были переведены на активную терапию и получили первую дозу HTK на неделе 18. Оценка профиля безопасности у данных пациентов проводилась отдельно (далее – группа плацебо/HTK).

В течение всего анализируемого периода не зафиксировано СНЯ, случаев досрочного прекращения участия в исследовании по причинам, связанным с безопасностью, и местных реакций. Летальных исходов не было.

Анализ безопасности в группах HTK и плацебо (0–24 нед.)

В группе HTK значимо большее число пациентов имели как минимум одно НЯ. Доля пациентов с НЯ составила 41,2 и 24,7% в группе HTK и плацебо соответственно ($p = 0,0146$). Большинство НЯ имели легкую или среднюю степень тяжести. Наиболее частыми НЯ (зарегистрированными более чем у 3% пациентов) являлись лимфопения (2–3-й степени), нейтропения (2–3-й степени),

гиперхолестеринемия (1–3-й степени), повышение уровня АЛТ (1–2-й степени), инфекции (1–2-й степени). Значимое различие между двумя группами было зафиксировано только для частоты гиперхолестеринемии. Она отмечалась у 12,4% пациентов в группе НТК и у 1,0% в группе плацебо ($p=0,0025$). По-видимому, указанные различия обусловлены тем, что исходный уровень холестерина у пациентов, рандомизированных в группу НТК, был значительно выше ($p=0,0487$). Инфекционные НЯ были представлены двумя случаями инфекций верхних дыхательных путей 1–2-й степени (по одному в каждой группе) и одним случаем латентного туберкулеза, подтвержденного положительным тестом T-SPOT.TB, в группе НТК. Пациенту была назначена терапия изониазидом и пиразинамидом, участие в клиническом исследовании было продолжено. Дальнейшее наблюдение не выявило активной туберкулезной инфекции.

Частота НЯ, связанных с терапией, в обеих группах была сопоставима. Как минимум одно НЯ, связанное с лечением, было зафиксировано у 12,4 и 7,2% участников, получавших НТК и плацебо соответственно. Наиболее частыми из них были повышение уровня АЛТ, инфекции, лимфопения и гипербилирубинемия легкой и средней степени тяжести.

Связанные с терапией тяжелые НЯ (3-й степени) отмечались редко: один случай в группе НТК (повышение артериального давления) и два случая (лимфопения) в группе плацебо.

Анализ безопасности в группе плацебо/НТК

После переключения на НТК (18–24 нед.) как минимум одно НЯ было зарегистрировано у 13,1% пациентов в группе плацебо/НТК. Все НЯ не были связаны с исследуемой терапией.

Большинство НЯ имели легкую или среднюю степень тяжести (1–2-й степени). Единичные тяжелые НЯ (3-й степени) были представлены случаями пародонтита, ангионевротического отека и метроррагии. Ангионевротический отек и метроррагия потребовали госпитализации и являлись СНЯ, не связанными терапией. Наиболее частым НЯ была гиперхолестеринемия (3,6%). Другие НЯ встречались в единичных случаях (табл. 3).

Иммуногенность

Анализ иммуногенности включал 96 пациентов в группе НТК и 97 в группе плацебо. Антитела к препарату не были обнаружены.

Обсуждение

Основной период исследования PATERA проводился с целью оценки эффективности и безопасности НТК в сравнении с плацебо у пациентов с ПсА.

Полученные результаты свидетельствуют о превосходстве НТК над плацебо и подтверждают, что ингибирование сигнального пути ИЛ-17 с помощью НТК приводит к значительному снижению активности ПсА. Так, в ходе 24 недель исследования PATERA на фоне применения НТК отмечалось существенное уменьшение симптомов артрита. Показано выраженное улучшение состояния кожных покровов и снижение интенсивности аксиальных проявлений у пациентов, получавших НТК. Кроме того,

Таблица 2. Оценка эффективности лечения на неделе 24

Параметр	НТК (n=97)	Плацебо (n=97)	p
Частота показателей эффективности, n (%)			
ACR20	80 (82,5)	9 (9,3)	<0,0001
ACR50	68 (70,1)	6 (6,2)	<0,0001
ACR70	44 (45,4)	3 (3,1)	<0,0001
PsARC	84 (86,6)	28 (28,9)	<0,0001
Минимальная активность заболевания	41 (42,3)	1 (1,0)	<0,0001
PASI75 †	63 (82,9)	8 (11,1)	<0,0001
PASI90 †	52 (68,4)	5 (6,9)	<0,0001
PASI100 †	37 (48,7)	5 (6,9)	<0,0001
NAPSI 0 ‡	23 (31,5)	4 (5,3)	<0,0001
LEI 0 §	29 (63,0)	2 (4,2)	<0,0001
LDI 0 ¶	23 (76,7)	3 (9,7)	<0,0001
Изменение относительно исходных значений, M±δ			
DAS28-CPB (4)	-2,1±1,0	-0,3±0,9	<0,0001
HAQ-DI	-0,6±0,5	-0,1±0,5	<0,0001
DAPSA	-22,7±12,2	-3,8±11,8	<0,0001
PASI †	-87,5±32,8	-4,4±63,5	<0,0001
ASDAS-CPB ††	-1,6±1,1	-0,1±1,0	<0,0001
BASDAI ††	-2,8±2,2	-0,2±1,7	<0,0001

Примечание. † пациенты с исходным значением BSA≥3; ‡ пациенты с исходным значением NAPSI>0; § пациенты с исходным значением LEI>0; ¶ пациенты с исходным значением LDI>0; †† пациенты с исходным наличием воспалительной боли в спине.

в группе НТК значительная часть участников исследования, исходно имевших поражение ногтевых пластин, дактилит и энтезит, достигли нулевых значений индексов NAPSI, LDI и LEI к неделе 24. По большинству параметров эффективности ответ на лечение наблюдался уже на неделе 1.

В группе НТК частота ACR20 на неделе 24 составила 82,5%, что на 20–30% выше аналогичного параметра в исследованиях секукинаумаба и иксекизумаба. Частота ACR20 при назначении ингибиторов ИЛ-17 на неделе 24 у пациентов с ПсА варьирует от 42,0 до 62,1% в зависимости от дозы и схемы применения [10–14].

Популяция исследования PATERA в основном была представлена больными, ранее не получавшими ГИБП. Около 80% пациентов, включенных в исследование, ранее не получали иФНО. Кроме того, пациенты имели небольшую длительность заболевания. Таким образом, можно предположить, что при ПсА раннее назначение НТК в качестве первого ГИБП приводит к значимому улучшению состояния больных.

Отдельно необходимо обсудить влияние НТК на аксиальные проявления заболевания. Присутствие воспалительной боли в спине ассоциировано с высокой активностью заболевания и выраженным поражением кожных покровов [15]. Исходные характеристики ПсА у пациентов, включенных в исследование PATERA, подтверждают литературные данные по распространенности аксиальных симптомов при этом заболевании. Так, доля пациентов, имевших исходно клинические проявления спондилита, составила примерно 50%. Согласно действующим рекомендациям по лечению ПсА, пациентам с аксиальными проявлениями при недостаточной эффективности НПВП показано назначение ГИБП. Препаратами выбора

Таблица 3. Резюме данных по безопасности

Параметр	НТК (n=97)		Плацебо (n=97)		Плацебо/НТК (n=84)	
	n (%)	Частота / 100 пациенто-лет	n (%)	Частота / 100 пациенто-лет	n (%)	Частота / 100 пациенто-лет
	0–24 нед				18–24 нед	
НЯ*	40 (41,2)	90,1	24 (24,7)	53,1	11 (13,1)	112,7
Тяжелые НЯ	4 (4,1)	9,0	4 (4,1)	8,8	2 (2,4)	20,5
НЯ, связанные с терапией	12 (12,4)	27,0	2 (7,2)	4,4	0	-
Тяжелые НЯ, связанные с терапией	1 (1,0)	2,3	2 (2,1)	4,4	0	-
СНЯ, связанные с терапией	0	-	0	-	0	-
Досрочное выбывание из исследования по причине НЯ	0	-	0	-	0	-
Наиболее частые НЯ (≥3%)						
Лимфопения	4 (4,1)	9,0	5 (5,2)	11,1	-	-
Нейтропения	6 (6,2)	13,5	2 (2,1)	4,4	-	-
Гиперхолестеринемия*	12 (12,4)	27,0	1 (1,0)	2,2	-	-
Повышение уровня АЛТ	6 (6,2)	13,5	3 (3,1)	6,6	-	-
Инфекции	11 (11,3)	24,8	6 (6,2)	13,3	-	-
Повышение систолического АД	4 (4,1)	9,0	1 (1,0)	2,2	-	-
Гипергликемия	3 (3,1)	6,8	1 (1,0)	2,2	-	-
Гипербилирубинемия	3 (3,1)	6,8	1 (1,0)	2,2	-	-
Тяжелые НЯ						
Нейтропения (3-й степени)	2 (2,1)	4,5	1 (1,0)	2,2	-	-
Лимфопения (3-й степени)	0		2 (2,1)	4,4	-	-
Повышенное АД (3-й степени)	1 (1,0)	2,3	0	-	-	-
Гиперхолестеринемия (3-й степени)	1 (1,0)	2,3	0	-	-	-
Ангioneвротический отек (3-й степени)**	-	-	-	-	1 (1,2)	10,2
Метроррагия (3-й степени)**	-	-	-	-	1 (1,2)	10,2
Периодонтит	-	-	-	-	1 (1,2)	10,2
НЯ, связанные с терапией						
Нейтропения (2-й степени)	1 (1,0)	2,3	1 (1,0)	2,2	-	-
Лейкопения (2-й степени)	1 (1,0)	2,3	1 (1,0)	2,2	-	-
Лимфопения (2–3-й степени)	2 (2,1)	4,5	3 (3,1)	6,6	-	-
Лимфоцитоз (2-й степени)	1 (1,0)	2,3	0	-	-	-
Инфекции (2-й степени)	2 (2,1)	4,5	1 (1,0)	2,2	-	-
Гипербилирубинемия (1–2-й степени)	3 (3,1)	6,8	0	-	-	-
Повышение уровня АСТ (1–2-й степени)	1 (1,0)	2,3	1 (1,0)	2,2	-	-
Повышение уровня АЛТ (1–2-й степени)	3 (3,1)	6,8	2 (2,1)	4,4	-	-
Гиперхолестеринемия (2-й степени)	1 (1,0)	2,3	0	-	-	-
Повышение АД (3-й степени)	1 (1,0)	2,3	0	-	-	-
Повышение систолического АД (2-й степени)	1 (1,0)	2,3	0	-	-	-
Повышение диастолического АД (2-й степени)	1 (1,0)	2,3	0	-	-	-

Примечание. * $p < 0,05$, НТК в сравнении с плацебо. НЯ – нежелательное явление, СНЯ – серьезное нежелательное явление, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АД – артериальное давление; ** – серьезное нежелательное явление.

являются ингибиторы ИЛ-17 А [16]. Несмотря на то что аксиальная симптоматика при ПсА встречается достаточно часто, информация о влиянии ГИБП на данные проявления в рамках клинических исследований при ПсА ограничена.

К 24 неделе снижение индексов BASDAI и ASDAS-СРБ в группе НТК составило –2,8 и –1,6 баллов соответственно, в то время как в группе плацебо динамика этих показателей практически отсутствовала. Таким образом, НТК обеспечивал значимое уменьшение воспалительной боли в спине и может стать препаратом выбора у пациентов с аксиальными проявлениями, т. е. у значительной части больных ПсА.

Больные хорошо переносили НТК. Профиль его безопасности у пациентов с ПсА соответствовал профилю

безопасности в предыдущих клинических исследованиях НТК при бляшечном псориазе и анкилозирующем спондилите [5, 7]. Наиболее частые связанные с лечением НЯ – повышенный уровень АЛТ, инфекции, лимфопения – были ожидаемыми и соответствовали частым НЯ других ингибиторов ИЛ-17. Также ранее сообщалось о случаях инфекций верхних дыхательных путей при назначении секукиумаба и иксекизумаба [10, 11, 13, 14, 17].

В течение анализируемого периода исследования РАТЕРА инфекционные НЯ были представлены легкими и среднетяжелыми инфекциями верхних дыхательных путей и одним случаем положительного теста на туберкулез (тест T-SPOT.TB), который был интерпретирован как латентный туберкулез. Для иксекизумаба или секукиумаба случаи латентного туберкулеза не описаны,

однако были зарегистрированы НЯ, представленные положительными результатами тестов на туберкулез [17]. Обсуждая случай латентного туберкулеза, следует принять во внимание несколько факторов. В настоящее время туберкулез широко распространен на территории Российской Федерации [18]. Несмотря на снижение общей заболеваемости туберкулезом, наблюдаемое в течение последнего десятилетия, ежегодный прирост числа больных составляет около 35%. При этом описан как повышенный риск реактивации туберкулезной инфекции у лиц, получающих ГИБП, так и риск получения ложно-отрицательных диагностических результатов при скрининге из-за предшествующей длительной иммуносупрессивной терапии.

Таким образом, НТК имеет благоприятный профиль безопасности. Большинство случаев НЯ соответствовали легкой и средней степени тяжести. В совокупности с низкой иммуногенностью и высокой эффективностью хорошая переносимость препарата позволяет предполагать длительную приверженность к терапии и, соответственно, отсутствие необходимости смены ГИБП.

Выводы

У пациентов с ПСА НТК демонстрирует высокую частоту клинического ответа уже в первые недели лечения и благоприятный профиль безопасности. Исследование продолжается. Дальнейшее наблюдение направлено на получение данных о долгосрочной эффективности и безопасности НТК.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Gladman D.D. Axial disease in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2007;9(6):455–460. DOI: 10.1007/s11926-007-0074-2
- Singh J.A., Guyatt G., Ogdie A., et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(1):5–32. DOI: 10.1002/art.40726
- Коротаяева Т.В. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):650–659. [Korotaeva T.V. Psoriatic arthritis: classification, clinical presentation, diagnosis, treatment. *Rheumatology. Science and Practice.* 2014;52(2):650–659 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-650-659
- Blauvelt A., Chiricozzi A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;55(3):379–390. DOI: 10.1007/s12016-018-8702-3
- Кубанов А.А., Бакулев А.Л., Самцов А.В. Нетакимаб — новый ингибитор ИЛ-17а: результаты 12 недель клинического исследования III фазы BCD-085-7/PLANETA у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(2):15–28. [Kubanov A.A., Bakulev A.L., Samtsov A.V. Netakimab — new IL-17a inhibitor: 12-week results of phase III clinical study BCD-085-7/PLANETA in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Vestn Dermatol Venerol.* 2019;95(2):15–28 (In Russ.)]. DOI: 10.25208/0042-4609-2019-95-2-15-28
- Gaydukova I., Mazurov V., Erdes S., et al. FRI0391 Netakimab improves patient-related outcomes in patients with radiological axial spondyloarthritis: results from randomised phase 3 trial (ASTERA). *Ann Rheum Dis.* 2019;78(Suppl 2):880–881. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.6791
- Gaydukova I., Mazurov V., Erdes S., et al. OP0232 Netakimab reduces the disease activity of radiographic axial spondyloarthritis. Results of ASTERA study. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(Suppl 2):193–194. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.6633
- Smirnov A., Gaydukova I., Mazurov V., et al. FRI0412 Spinal and sacroiliac joints inflammation in patients with radiographic axial spondyloarthritis treated with netakimab — 16-weeks results of multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III ASTERA study. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(Suppl 2):893–894. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.7123
- 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):2665–2673. DOI: 10.1002/art.21972
- Nash P., Kirkham B., Okada M., et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10086):2317–2327. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31429-0
- McInnes I.B., Mease P.J., Kirkham B., et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015;386(9999):1137–1146. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61134-5
- Mease P., van der Heijde D., Landewé R., et al. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):890–897. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212687
- Mease P.J., Kavanaugh A., Reimold A., et al. Secukinumab in the treatment of psoriatic arthritis: efficacy and safety results through 3 years from the year 1 extension of the randomised phase III FUTURE 1 trial. *RMD Open.* 2018;4:e000723. DOI: 10.1136/rmdopen-2018-000723

Дополнительная информация

Авторы Еремеева А.В., Морозова М.А. являются сотрудниками компании ЗАО «БИОКАД».

Информация о конфликте интересов

Коротаяева Т.В. — получение грантов от фармацевтических компаний ООО «Пфайзер», ЗАО «Биокад», Янсен, фармацевтическое подразделение ООО «Джонсон & Джонсон», ООО «ЮСБ Фарма», ООО «ЭбВи», ООО «Новартис Фарма», ООО «Лилли Фарма».

Мазуров В.И., Лила А.М., Гайдукова И.З., Бакулев А.Л., Самцов А.В., Хайрутдинов В.Р. заявляют об отсутствии конфликтов интересов, требующих сообщения в данной статье.

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

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Результаты исследования доложены в виде устного доклада на заседании Европейской антиревматической лиги (e-EULAR 2020), 3–6 июня, г. Франкфурт, Германия.

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.

14. Mease P.J., van der Heijde D., Ritchlin C.T., et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):79–87. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209709
15. Mease P.J., Palmer J.B., 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
16. Gossec L., Baraliakos X., Kerschbaumer A., et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):700–712. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217159
17. Strober B., Leonardi C., Papp K.A., et al. Short- and long-term safety outcomes with ixekizumab from 7 clinical trials in psoriasis: Etanercept comparisons and integrated data. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):432–440.e417. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.09.026
18. WHO | Tuberculosis country profiles. In WHO. World Health Organization 2020. <https://www.who.int/tb/country/data/profiles/en/>

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

Мазуров В.И. <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>

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

Гайдукова И.З. <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>

Бакулев А.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1450-4942>

Самцов А.В. <https://orcid.org/0000-0002-9458-0872>

Хайрутдинов В.Р. <https://orcid.org/0000-0002-0387-5481>

Еремеева А.В. <https://orcid.org/0000-0002-1267-0074>

Морозова М.А. <https://orcid.org/0000-0001-7755-7526>

The efficacy and safety of netakimab in patients with psoriatic arthritis: results from the Phase III clinical study PATERA

Tatiana V. Korotaeva^{1,*}, Vadim I. Mazurov², Aleksandr M. Lila¹, Inna Z. Gaydukova^{2,3}, Andrey L. Bakulev⁴, Aleksey V. Samtsov⁵, Vladislav R. Khairutdinov⁵, Anna V. Ereemeeva⁶, Maria A. Morozova⁶

¹ V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow,

Kashirskoe highway, 34A

² I. I. Mechnikov North-Western State Medical University

191015, Russian Federation, Saint

Petersburg, Kirochnaya str., 41

³ St. Petersburg Clinical Rheumatology Hospital No. 25

190068, Russian Federation, Saint

Petersburg, Bolshaya Podyacheskaya str., 30

⁴ Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky

410012, Russian Federation, Saratov,

Bolshaya Kazachya str., 112

⁵ Military Medical Academy named after

S. M. Kirov

194044, Russian Federation, Saint

Petersburg, Akademika Lebedeva str., 6

⁶ JSC BIOCAD, Saint Petersburg, Russia.

198515, Russian Federation, Saint

Petersburg, Strelna, Svyazi str., 34A

Netakimab is a humanized anti-interleukin-17A (IL-17A) monoclonal antibody approved for the treatment of psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and plaque psoriasis. In this paper, we present the results of a 24-week period of the Phase III clinical study PATERA.

The **objective** of the study was to evaluate the efficacy and safety of netakimab compared to placebo in patients with active psoriatic arthritis.

Patients and methods. 194 patients with active psoriatic arthritis with an inadequate response to previous therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, conventional or biological disease-modifying antirheumatic drugs, were randomized in a 1:1 ratio to receive netakimab 120 mg or placebo at weeks 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 14, 18, 22. At Week 16, ACR20 (20% improvement in the American College of Rheumatology response criteria) non-responders in the placebo group were reassigned to netakimab in a blinded manner. The primary efficacy endpoint was the proportion of patients who achieved ACR20 response at Week 24.

Results. 82.5% of patients in the netakimab group and 9.3% of patients in the placebo group achieved ACR20 response at Week 24 (95% CI 0.63; 0.84, $p < 0.0001$). Skin manifestations and axial psoriatic arthritis significantly improved with netakimab therapy. Patients tolerated netakimab well. The safety profile of netakimab was comparable to placebo. The most frequent treatment-related AEs were expected and common for all other IL-17 inhibitors: increased alanine aminotransferase, infections, lymphopenia.

Conclusions. Netakimab 120 mg is significantly superior to placebo in patients with active psoriatic arthritis. The favorable safety profile of netakimab is consistent with other IL-17 inhibitors.

Keywords: netakimab, psoriatic arthritis, interleukin-17 inhibitors.

For citation: Korotaeva T.V., Mazurov V.I., Lila A.M., Gaydukova I.Z., Bakulev A.L., Samtsov A.V., Khairutdinov V.R., Ereemeeva A.V., Morozova M.A. The efficacy and safety of netakimab in patients with psoriatic arthritis: results from the Phase III clinical study PATERA. Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Scientific and Practical Rheumatology. 2020;58(5):480–488.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ НЕТАКИМАБА У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ III ФАЗЫ PATERA

Т.В. Коротаева^{1,*}, В.И. Мазуров², А.М. Лила¹, И.З. Гайдукова^{2,3}, А.Л. Бакулев⁴, А.В. Самцов⁵, В.Р. Хайрутдинов⁵, А.В. Еремеева⁶, М.А. Морозова⁶

Нетакимаб — гуманизированное моноклональное антитело против интерлейкина-17 А, разрешенное для применения у пациентов с псориатическим артритом, анкилозирующим спондилитом и бляшечным псориазом. В данной статье представлены результаты 24-недельного периода клинического исследования III фазы PATERA.

Целью исследования PATERA являлась оценка эффективности и безопасности нетакимаба в сравнении с плацебо у пациентов с активным псориатическим артритом.

Пациенты и методы. 194 больных с активным псориатическим артритом с недостаточным ответом на предшествующую терапию, включающую нестероидные противовоспалительные препараты, синтетические базисные противовоспалительные препараты или генно-инженерные биологические препараты, были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу нетакимаба 120 мг или группу плацебо. Препараты вводились подкожно на неделях 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 14, 18, 22. Пациенты группы плацебо, у которых не было зафиксировано 20% улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR20) на неделе 16, были переведены на лечение нетакимабом с сохранением заслепления. Основным показателем эффективности являлась доля пациентов, достигших ACR20 на 24 нед.

Результаты. 82,5% пациентов в группе нетакимаба и 9,3% пациентов в группе плацебо достигли ACR20 на 24 нед. (95% ДИ [0,63; 0,84] ($P < 0,0001$)). На фоне терапии нетакимабом наблюдалось значимое улучшение состояния кожных покровов и снижение выраженности аксиальных проявлений псориатического артрита. Пациенты хорошо переносили нетакимаб. По спектру нежелательных явлений он в целом не отличался от плацебо. Наиболее частые нежелательные явления, связанные с лечением (повышение уровня аланинаминотрансферазы, инфекции, лимфопения), были ожидаемыми и соответствовали данным о безопасности применения других ингибиторов ИЛ-17.

Выводы. Нетакимаб в дозе 120 мг достоверно превосходит по эффективности плацебо при лечении пациентов с активным псориатическим артритом. Показан благоприятный профиль безопасности нетакимаба, соответствующий классу ингибиторов ИЛ-17.

Ключевые слова: нетакимаб, псориатический артрит, ингибиторы интерлейкина-17

Для цитирования: Коротаева Т. В., Мазуров В. И., Лила А. М., Гайдукова И. З., Бакулев А. Л., Самцов А. В., Хайрутдинов В. Р., Еремеева А. В., Морозова М. А. Эффективность и безопасность нетакимаба у пациентов с псориатическим артритом: результаты клинического исследования III фазы PATERA. Научно-практическая ревматология. 2020;58 (5):480–488.

doi: 10.47360/1995-4484-2020-480-488

Introduction

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic immune-mediated inflammatory disease classified as a spondyloarthritis, which is commonly associated with skin psoriasis. PsA is characterized by the presence of peripheral arthritis, dactylitis, enthesitis, as well as axial manifestations such as spondylitis and sacroiliitis, which are found in 25–70% of patients [1, 2]. The main clinical symptoms of PsA, such as pain, stiffness and joint swelling, can significantly reduce activity of the patient. Depending on the clinical form, PsA can be manifested by asymmetric oligoarthritis (involving ≤ 4 joints), a predominant involvement of distal interphalangeal joints, a rheumatoid-like form with symmetric or asymmetric lesions in small joints of the hands (involving ≥ 5 joints); less frequently, patients develop arthritis mutilans (about 5%), which is characterized by advanced resorption of the articular surfaces (osteolysis) with shortening of fingers and/or toes. PsA can significantly reduce the quality of life of patients. In addition, high disease activity is associated with progressive joint damage and an increased death rate [2, 3].

The pathogenesis of PsA is still not fully understood. There is evidence of a significant role of IL-17 in the pathogenesis of both psoriasis and PsA. IL-17 demonstrates pronounced pro-inflammatory activity both *in vitro* and *in vivo*, and also affects various cellular targets in the skin and joints, contributing to the development of inflammation and damage to bones and joints. IL-17-producing cells are found in large quantities in serum, synovial fluid, and psoriatic plaques in patients with PsA, and the number of these cells correlates with the severity of the disease [4]. IL-17 inhibition results in a decrease in pro-inflammatory cytokines and slows down bone resorption.

Netakimab (NTK) is an original recombinant humanized monoclonal IgG1 to IL-17A. The main feature of the NTK structure is that it is based on antibodies derived from llama immunoglobulins. The process of humanization included the replacement of all amino acid sequences of the heavy chains with human sequences, with the exception of a few CDR fragments that determine affinity to the antigen. After that, fully human light chains were fused to the modified chains. Thus, the two goals of maintaining high affinity and significantly reducing the potential immunogenicity of the humanized antibody were achieved. To improve the safety profile and pharmacokinetic properties of the drug, the Fc fragment was also modified. The changes aimed at reducing antibody-dependent cytotoxicity led to a decrease of the NTK effects on immune system cells and minimization of possible adverse reactions.

The superiority of NTK at a dose of 120 mg over placebo has been previously confirmed in two Phase III studies in patients with plaque psoriasis (BCD-085-7/PLANETA, NCT03390101) and ankylosing spondylitis (BCD-085-5/ASTERA, NCT03447704) [5–8].

Objective. The objective of the PATERA study was to evaluate the efficacy and safety of netakimab in comparison with placebo in patients with active PsA.

Patients and methods

PATERA is an ongoing international, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled Phase III clinical trial conducted at 24 study sites in the Russian Federation and the Republic of Belarus in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice. The study was approved by the central regulatory authorities of the Russian Federation and the Republic of Belarus and the ethics committees of each of the participating sites. The study was registered with the US National Institutes of Health (ClinicalTrials.gov; NCT03598751).

In this paper, we present the results of the 24-week double-blind period of the study. It included patients aged 18 years and older who were diagnosed with PsA according to the CASPAR criteria [9] at least 6 months before enrollment, had a tender joint count (TJC) of ≥ 3 out of 68 and a swollen joint count (SJC) of ≥ 3 out of 66, and had at least one psoriatic plaque ≥ 2 cm in diameter and/or nail psoriasis and/or a documented history of plaque psoriasis. The study included patients with an inadequate response to previous therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), conventional (cDMARDs) or biological (bDMARDs) disease-modifying antirheumatic drugs. During the analyzed period, continued use of NSAIDs, oral glucocorticoids (at a dose of ≤ 10 mg in terms of prednisolone) and methotrexate at a stable dose was allowed.

The main exclusion criteria were prior therapy with monoclonal antibodies to IL-17 or its receptor, as well as to IL-12/23, or the use of more than two products of monoclonal antibodies or their fragments. In case of previous use of any other DMARDs, an appropriate washout period was required. Parenteral glucocorticoids and any drugs for intra-articular injections were to be discontinued at least 4 weeks prior to signing the Informed Consent Form (ICF). Topical/oral retinoids, phototherapy, or other topical medications for psoriasis were to be withdrawn after signing the ICF. The use of DMARDs (except for methotrexate) was not allowed from the date of signing the ICF and throughout the study.

Patients who met the inclusion criteria and did not have the exclusion criteria were stratified by the following factors: previous use of bDMARDs (yes/no), current therapy with methotrexate (yes/no). The patients were then randomized in a 1:1 ratio to receive netakimab or placebo.

The main treatment period includes a blind phase (Weeks 0–24) followed by an open-label period. During the first 3 weeks, all patients received subcutaneous injections of NTK at a dose of 120 mg or placebo once a week (induction phase). Afterwards, patients of the NTK group received it

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, д. 34а

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им.

И.И. Мечникова» Минздрава России 191015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

³ Санкт-Петербургское ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25»

190068, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, д. 30

⁴ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им.

В.И. Разумовского» Минздрава России 410012, Российская Федерация, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

⁵ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России 194044, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

⁶ ЗАО «БИОКАД», г. Санкт-Петербург, Россия. 198515, Российская Федерация, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, 34а

Contact: T.V. Korotaeva, e-mail: tatianakorotaeva@gmail.com

Received: 20.06.2020

Поступила: 20.06.2020

at the same dose at Weeks 4, 6, 8, and 10, and then once every 4 weeks starting at Week 14. Patients in the second group received placebo at Weeks 4, 6, 8, 10 and 14. Participants who did not achieve 20% improvement in the ACR criteria (ACR20) by Week 16 were switched to active blinded therapy and received NTK at Weeks 18 and 22. Patients who achieved ACR20 response continued to receive placebo at Weeks 18 and 22. An efficacy analysis was performed at Week 24.

NTK and placebo were supplied in identical pre-filled syringes containing 60 mg of NTK in 1.0 ml or 1.0 ml of placebo in indistinguishable packages. NTK and placebo were administered as two subcutaneous injections of 1.0 ml each. The injections were performed by authorized personnel at the study site. All patients have now completed the double-blind study period.

Assessment parameters

The primary efficacy endpoint was the proportion of patients who achieved ACR20 response at Week 24. Secondary efficacy endpoints included:

- ACR20, 50% (ACR50), and 70% (ACR70) improvements in the ACR criteria;
- response assessed with the **Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC)**;
- minimum disease activity defined by meeting at least 5 of the 7 following criteria: TJC ≤ 1 , SJC ≤ 1 , PASI ≤ 1 or BSA ≤ 3 , pain score on a visual analogue scale (VAS) ≤ 15 mm, patient global assessment of disease activity on a VAS ≤ 20 mm, HAQ-DI ≤ 0.5 , enthesitis count ≤ 1 ;
- 75% (PASI75), 90% (PASI90) and 100% (PASI100) improvement in the **Psoriasis Area Severity Index (PASI)** in patients with a **Body Surface Area (BSA)** ≥ 3 ;
- disease activity assessed with **DAS28-CRP(4)** and **DAPSA (Disease Activity Score 28-joint count C-reactive protein and Disease Activity in Psoriatic Arthritis)**;
- assessment of functional activity according to the **HAQ-DI** score;
- **Leeds Enthesitis Index (LEI)** in patients with LEI > 0 ;
- **Leeds Dactylitis Index (LDI)** in patients with LDI > 0 ;
- **Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)** in patients with NAPSI > 0 .

AEs were reported according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0 and summarized using the MedDRA dictionary (version 22.0). In accordance with the ICH E2A terminology, any medically untoward event detected in a patient or clinical trial subject after investigational therapy, which may or may not be causally related to its use, was defined as an AE. An adverse reaction was any negative reaction associated with the study therapy.

Blood samples for immunogenicity analysis were taken before the first dose of NTK/placebo and then at Weeks 2, 12 and 24. Samples were analyzed using a validated enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The immunogenicity endpoint was the proportion of patients with binding/neutralizing antibodies to the drug.

Sample size

The sample size was calculated using literature data on the clinical efficacy of ixekizumab in patients with active PsA [10]. The efficacy endpoint was the difference between groups in the frequency of ACR20 response at Week 24. As the assumed rates of such a response in the drug and placebo groups were 53% and 19%, respectively, a sample of 176 patients (88 in each group) provides 80% power for evidence of superiority with a preset boundary of 15% and a type I error of 2.5%. With an expected

dropout rate of about 10%, the final sample size was 194 patients (97 participants in each group).

Statistical methods

The hypothesis of the study was superiority of the study drug over placebo in terms of the primary efficacy endpoint. The hypothesis was tested by calculating the 95% confidence interval (CI) for the difference in the frequency of ACR20 between the main and control groups. To confirm the correctness of the hypothesis, the lower limit of the calculated 95% CI for the ratio of the number of patients who achieved ACR20 had to exceed the preset limit of clinically insignificant differences, which was 15%.

The efficacy analysis was conducted in the intent-to-treat (ITT) population, which included all randomized patients. Data from placebo-treated patients who were switched to NTK after 16 weeks were processed according to the while-on-treatment strategy: the values obtained at Week 16 were used in the efficacy analysis at Weeks 20 and 24. Categorical data were compared using Fisher's exact test and Pearson's χ^2 test. Patients with missing data or those withdrawing from the study were regarded as non-responders (non-responder imputation). To compare quantitative data, Student's t-test and repeated measures ANOVA were used. Missing values were replaced using the multiple imputation method.

The safety analysis included all patients who received at least one dose of NTK or placebo. The proportions of patients with AEs, serious AEs (SAEs) associated and not associated with the study therapy, the proportion of patients with local reactions, and the proportion of patients withdrawn for safety reasons were assessed in each group. Safety data were analyzed using Fisher's exact test and Pearson's χ^2 test.

Results

Study population

The analyzed period (Weeks 0–24) lasted from July 2018 (the date of the first visit) to June 2019 (the date of the end of the analyzed period for the last participant). A total of 194 patients were randomized into two groups: NTK ($n=97$) and placebo ($n=97$); all participants received at least one dose of the study drug or placebo, 2 patients dropped out of the study early due to IC withdrawal and non-compliance (figure 1).

Baseline characteristics

The baseline demographic characteristics of patients and the baseline characteristics of the disease were comparable in the two groups. The average age of patients was 44 and 43 years in the NTK and placebo groups, respectively. Most of the participants were Caucasian. The mean duration of disease was similar. The groups were comparable in baseline disease activity, which was assessed by DAPSA and DAS28-CRP (4), as well as in previous therapy for PsA (Table 1). 85.6% of participants were receiving methotrexate at the time of signing the IC, and 20.1% of participants in the entire population reported prior treatment with tumor necrosis factor (TNF) inhibitors. Only 13 patients receiving placebo had an ACR20 response at Week 16. They continued to receive placebo until Week 24.

Primary efficacy endpoint

82.5% of patients from the NTK group and 9.3% of patients from the placebo group achieved ACR20 at Week 24. The 95% CI for the difference in rates of achieving ACR20 was [0.63;

0.84] ($p < 0.0001$). The lower limit of the 95% CI is above the pre-specified superiority margin ($\delta=0.15$). Thus, the superiority of NTK over placebo was confirmed.

Secondary efficacy endpoints

As early as in the first Week of treatment, a significant difference was noted between the NTK and placebo groups in respect of almost all efficacy parameters.

The proportion of patients who achieved ACR20 was significantly higher in the NTK group as early as at Week 1 ($p = 0.0013$). The ACR50 and ACR70 response rate was also significantly higher in patients treated with NTK compared with placebo, starting at Weeks 2 and 4, respectively, with maintaining superiority up to Week 24 ($p < 0.05$) (fig. 2).

86.6% of patients in the NTK group and 28.9% of patients in the placebo group achieved a PsARC response at Week 24 ($p < 0.0001$).

The NTK group was characterized by a significant decrease in disease activity according to DAS28-CRP(4) and DAPSA, as well as an improvement in functional status, as assessed by HAQ-DI, starting from Week 1. Mean changes in DAS28-CRP(4), DAPSA and HAQ-DI scores relative to the baseline were significantly different between the NTK and placebo groups at Week 24 and were -2.1 and -0.3 ; -22.7 and -3.8 ; -0.6 and -0.1 , respectively ($p < 0.0001$). 42.3% of patients in the NTK group and 1.0% in the placebo group ($p < 0.0001$) met the criteria for minimal disease activity at Week 24.

On NTK therapy, a pronounced decrease in the intensity of axial symptoms was observed. The evaluation was performed in patients with inflammatory back pain at baseline. The mean change in ASDAS-CRP score at Week 24 was -1.6 and -0.1 for NTK and placebo, respectively ($p < 0.0001$). Similar results were obtained for BASDAI, with a mean change at week 24 of -2.8 and -0.2 , respectively ($p < 0.0001$).

The majority of patients with baseline BSA ≥ 3 experienced a decrease in the psoriasis area and severity over 24 weeks of NTK treatment. Significant differences between the treatment groups were observed as early as at Week 4. PASI75 response at Week 24 was recorded in 82.9% of patients in the NTK group and in 11.1% of patients in the placebo group ($p < 0.0001$). The proportions of patients with PASI90 and PASI100 responses were significantly higher in the NTK group than in the placebo group (fig. 2). Among patients with nail psoriasis at baseline, a NAPSI score of 0 at Week 24 was noted in 31.5% of patients in the NTK group and in 5.3% of patients in the placebo group ($p < 0.0001$).

At Week 24, the resolution of baseline enthesitis (LEI=0) was recorded significantly more frequently in patients treated with NTK than in patients treated with placebo (63.0 vs. 4.2%, $p < 0.0001$), a significantly higher proportion of patients with the baseline LDI score > 0 reached LDI = 0 by the same time point (76.7 vs 9.7% in the NTK and placebo groups, respectively, $p < 0.0001$) (Table 2).

Safety

The paper presents the results obtained during the blind study period. Participants randomized to placebo, who did not achieve ACR20 at Week 16, were switched to active therapy and received the first dose of NTK at Week 18. The safety profile in these patients was assessed separately (hereinafter – placebo NTK group).

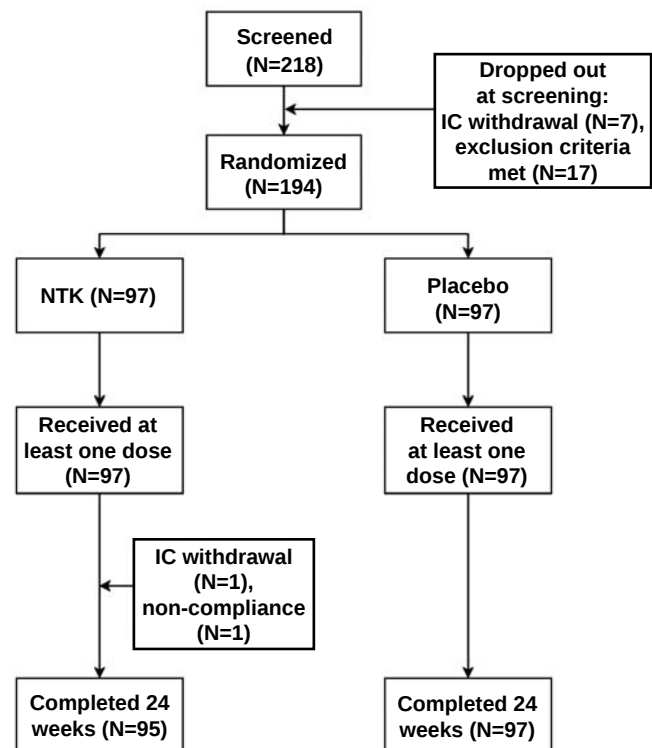


Figure 1. Patient disposition

Note: IC, informed consent; NTK, netakimab.

Table 1. Patient characteristics

Parameter	NTK (n=97)	Placebo (n=97)
Age, years, $M \pm \delta$	44.0 $\pm$ 11.7	43.1 $\pm$ 11.9
Race, n (%)		
Caucasian*	96 (99)	96 (99)
Asian*	1 (1)	1 (1)
Males, n (%)	52 (53.6)	50 (51.6)
Disease duration, years, $M \pm \delta$	5.3 $\pm$ 6.1	5.7 $\pm$ 6.5
BMI, kg/m ² , $M \pm \delta$	28.5 $\pm$ 5.4	27.7 $\pm$ 5.4
DAPSA, $M \pm \delta$	32.2 $\pm$ 12.2	33.5 $\pm$ 16.0
DAS28-CRP(4), $M \pm \delta$	4.6 $\pm$ 1.0	4.4 $\pm$ 1.0
HAQ-DI, $M \pm \delta$	1.2 $\pm$ 0.6	1.2 $\pm$ 0.6
TJC (66/68), $M \pm \delta$	12.9 $\pm$ 10.0	12.0 $\pm$ 9.9
SJC (66/68), $M \pm \delta$	7.0 $\pm$ 4.9	7.2 $\pm$ 7.2
BSA $\geq 3\%$, n (%)	76 (78.4)	72 (74.2)
PASI*, $M \pm \delta$	14.6 $\pm$ 11.4	12.3 $\pm$ 10.0
Dactylitis, n (%)	30 (30.9)	31 (32.0)
Enthesitis, n (%)	46 (47.2)	48 (49.5)
NAPSI, n (%)	73 (75.3)	76 (78.4)
Inflammatory back pain, n (%)	54 (55.7)	50 (51.5)
PsA treatment		
Current methotrexate treatment, n (%)	83 (85.6)	83 (85.6)
Duration of methotrexate use, years, $M \pm \delta$	2.2 $\pm$ 4.4	2.1 $\pm$ 2.9
Current glucocorticoid treatment, n (%)	7 (7.2)	13 (13.4)
TNF inhibitor treatment, n (%)	22 (22.7)	17 (17.5)

Note: * patients with baseline BSA ≥ 3 ; BMI – body mass index; TJC – tender joint count; SJC – swollen joint count; TNF – tumor necrosis factor.

Over the analyzed period, no SAEs, cases of early withdrawal from the study for safety reasons, and local reactions were recorded. There were no deaths.

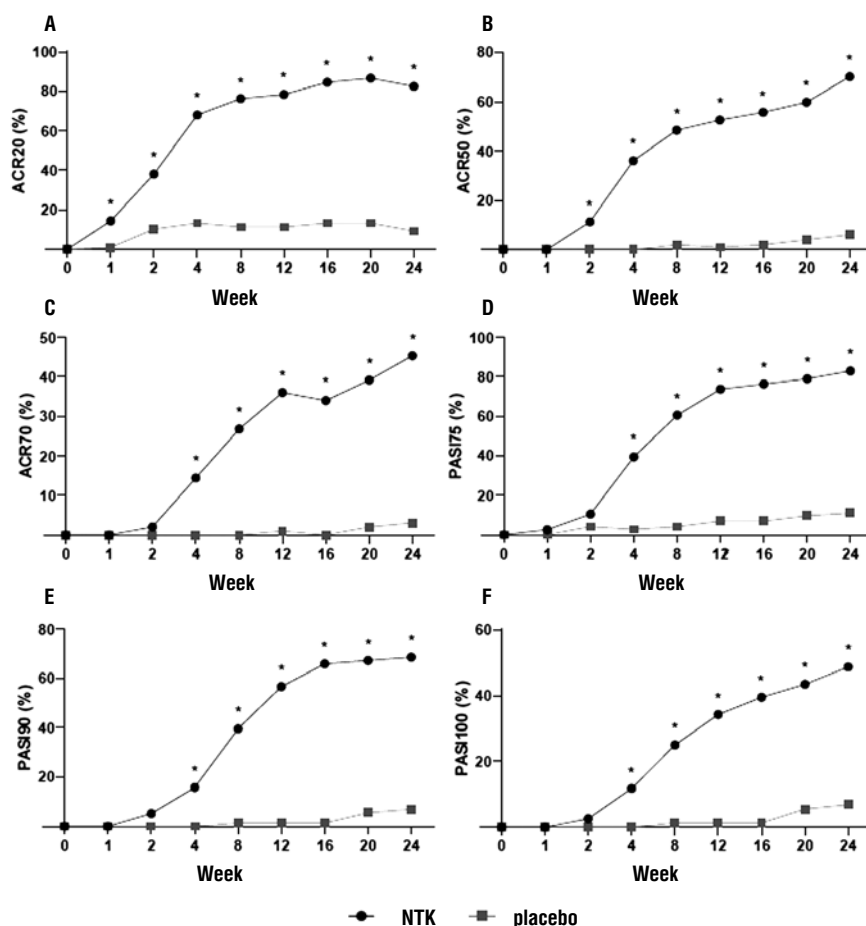


Figure 2. The therapy efficacy over 24 weeks of the study (efficacy parameter rates at different follow-up periods)

Note. * NTK versus placebo, $p < 0.05$.

Table 2. Efficacy assessment at Week 24

Parameter	NTK (n=97)	Placebo (n=97)	p
Efficacy parameter rate, n (%)			
ACR20	80 (82.5)	9 (9.3)	<0.0001
ACR50	68 (70.1)	6 (6.2)	<0.0001
ACR70	44 (45.4)	3 (3.1)	<0.0001
PsARC	84 (86.6)	28 (28.9)	<0.0001
Minimal disease activity	41 (42.3)	1 (1.0)	<0.0001
PASI75 †	63 (82.9)	8 (11.1)	<0.0001
PASI90 †	52 (68.4)	5 (6.9)	<0.0001
PASI100 †	37 (48.7)	5 (6.9)	<0.0001
NAPSI 0 ‡	23 (31.5)	4 (5.3)	<0.0001
LEI 0 §	29 (63.0)	2 (4.2)	<0.0001
LDI 0 ¶	23 (76.7)	3 (9.7)	<0.0001
Change from the baseline values, M±δ			
DAS28-CRP(4)	-2.1±1.0	-0.3±0.9	<0.0001
HAQ-DI	-0.6±0.5	-0.1±0.5	<0.0001
DAPSA	-22.7±12.2	-3.8±11.8	<0.0001
PASI †	-87.5±32.8	-4.4±63.5	<0.0001
ASDAS-CRP ††	-1.6±1.1	-0.1±1.0	<0.0001
BASDAI ††	-2.8±2.2	-0.2±1.7	<0.0001

Note. † patients with baseline BSA score ≥ 3 ; ‡ patients with baseline NAPSI score >0 ; § patients with baseline LEI score >0 ; ¶ patients with baseline LDI score >0 ; †† patients with inflammatory back pain at baseline.

Safety analysis in the NTK and placebo groups (0–24 weeks)

In the NTK group, significantly more patients experienced at least one AE. The proportion of patients with AEs was 41.2% and 24.7% in the NTK and placebo groups, respectively ($p=0.0146$). Most AEs were mild to moderate. The most common AEs (reported in more than 3% of patients) were lymphopenia (grade 2–3), neutropenia (grade 2–3), hypercholesterolemia (grade 1–3), increased ALT levels (grade 1–2), infection (grade 1–2). A significant difference between the two groups was recorded only for the incidence of hypercholesterolemia. It was noted in 12.4% of patients from the NTK group and in 1.0% from the placebo group ($p=0.0025$). These differences appear to be due to significantly higher cholesterol levels at the baseline in patients randomized to the NTK group ($p=0.0487$). Infectious AEs were represented by two cases of grade 1–2 upper respiratory tract infections (one in each group) and one case of latent tuberculosis, confirmed by a positive T-SPOT.TB test, in the NTK group. The patient was prescribed isoniazid and pyrazinamide and continued the participation in the clinical study. Further follow-up did not reveal active tuberculosis infection.

The incidence of treatment-related AEs was comparable in both groups. At least one treatment-related AE was reported in 12.4% and 7.2% of participants treated with NTK and placebo, respectively. The most common of these were elevated ALT levels, infections, lymphopenia, and mild to moderate hyperbilirubinemia.

Treatment-related severe (grade 3) AEs were rare, with one case in the NTK group (increased blood pressure) and two cases (lymphopenia) in the placebo group.

Safety assessment in the placebo/NTK group

After switching to NTK (18–24 weeks), at least one AE was reported in 13.1% of patients from the placebo/NTK group. All AEs were unrelated to study therapy.

Most AEs were mild to moderate (grade 1–2). Isolated cases of severe AEs (grade 3) were presented by cases of periodontitis, angioedema and metrorrhagia. Angioedema and metrorrhagia required hospitalization and were SAEs not related to treatment. The most common AE was hypercholesterolemia (3.6%). Other AEs were reported in isolated cases (Table 3).

Table 3. Safety summary

Parameter	NTK (n=97)		Placebo (n=97)		Placebo/NTK (n=84)	
	n (%)	Frequency/100 patient-years	n (%)	Frequency/100 patient-years	n (%)	Frequency/100 patient-years
	0–24 weeks				18–24 weeks	
AEs*	40 (41.2)	90.1	24 (24.7)	53.1	11 (13.1)	112.7
Severe AEs	4 (4.1)	9.0	4 (4.1)	8.8	2 (2.4)	20.5
Treatment-related AEs	12 (12.4)	27.0	2 (7.2)	4.4	0	-
Severe treatment-related AEs	1 (1.0)	2.3	2 (2.1)	4.4	0	-
Treatment-related SAEs	0	-	0	-	0	-
Premature withdrawal from the study due to AE	0	-	0	-	0	-
	Most common AEs (≥3%)					
Lymphopenia	4 (4.1)	9.0	5 (5.2)	11.1	-	-
Neutropenia	6 (6.2)	13.5	2 (2.1)	4.4	-	-
Hypercholesterolemia*	12 (12.4)	27.0	1 (1.0)	2.2	-	-
Increased ALT	6 (6.2)	13.5	3 (3.1)	6.6	-	-
Infections	11 (11.3)	24.8	6 (6.2)	13.3	-	-
Systolic BP increased	4 (4.1)	9.0	1 (1.0)	2.2	-	-
Hyperglycemia	3 (3.1)	6.8	1 (1.0)	2.2	-	-
Hyperbilirubinemia	3 (3.1)	6.8	1 (1.0)	2.2	-	-
	Severe AEs					
Neutropenia (grade 3)	2 (2.1)	4.5	1 (1.0)	2.2	-	-
Lymphopenia (grade 3)	0	-	2 (2.1)	4.4	-	-
Increased BP (grade 3)	1 (1.0)	2.3	0	-	-	-
Hypercholesterolemia (grade 3)	1 (1.0)	2.3	0	-	-	-
Angiodema (grade 3)	-	-	-	-	1 (1.2)	10.2
Metrorrhagia (grade 3)	-	-	-	-	1 (1.2)	10.2
Periodontitis	-	-	-	-	1 (1.2)	10.2
	Treatment-related AEs					
Neutropenia (grade 2)	1 (1.0)	2.3	1 (1.0)	2.2	-	-
Leucopenia (grade 2)	1 (1.0)	2.3	1 (1.0)	2.2	-	-
Lymphopenia (grade 2–3)	2 (2.1)	4.5	3 (3.1)	6.6	-	-
Lymphocytosis (grade 2)	1 (1.0)	2.3	0	-	-	-
Infections (grade 2)	2 (2.1)	4.5	1 (1.0)	2.2	-	-
Hyperbilirubinemia (grades 1–2)	3 (3.1)	6.8	0	-	-	-
Increased AST (grades 1–2)	1 (1.0)	2.3	1 (1.0)	2.2	-	-
Increased ALT (grades 1–2)	3 (3.1)	6.8	2 (2.1)	4.4	-	-
Hypercholesterolemia (grade 2)	1 (1.0)	2.3	0	-	-	-
Increased BP (grade 3)	1 (1.0)	2.3	0	-	-	-
Systolic BP increased (grade 2)	1 (1.0)	2.3	0	-	-	-
Diastolic BP increased (grade 2)	1 (1.0)	2.3	0	-	-	-

Note: * $p < 0.05$, NTK versus placebo. AE – adverse event; SAE – serious adverse event, ALT – alanine aminotransferase, AST – aspartate aminotransferase, BP – blood pressure.

Immunogenicity

The immunogenicity analysis included 96 patients in the NTK group and 97 in the placebo group. Anti-drug antibodies were not detected.

Discussion

The main period of the PATERA study was conducted to assess the efficacy and safety of NTK versus placebo in patients with PsA.

The findings indicate the superiority of NTK over placebo and confirm that inhibition of the IL-17 signaling pathway by NTK leads to a significant decrease in PsA activity. Thus, during

the 24 Weeks of the PATERA study, a significant reduction in arthritis symptoms was observed with NTK. A pronounced improvement in the skin condition and a decrease in the intensity of axial symptoms in patients treated with NTK were demonstrated. In addition, in the NTK group, a significant proportion of study participants who had nail lesions, dactylitis and enthesitis at baseline, achieved zero NAPSI, LDI and LEI scores at Week 24. For most efficacy endpoints, the response to treatment was observed as early as at Week 1.

In the NTK group, the ACR20 response rate at Week 24 was 82.5%, which is 20–30% higher than that in the studies of secukinumab and ixekizumab. The ACR20 response rate with IL-17 inhibitors at Week 24 in patients with PsA varies from

42.0% to 62.1%, depending on the dose and treatment regimen [10–14].

The PATERA study population mainly consisted of bDMARDs-naïve patients. About 80% of patients included in the study were anti-TNF-naïve. In addition, the patients had a short duration of the disease. Thus, it can be assumed that the early initiation of NTK as the first bDMARD in PsA results in a significant improvement in the condition of patients.

It is necessary to separately discuss the effect of NTK on the axial symptoms. The presence of inflammatory back pain is associated with high disease activity and severe skin lesions [15]. The baseline characteristics of PsA in patients enrolled in the PATERA study confirm the literature data on the prevalence of axial symptoms in this disease. Thus, the proportion of patients with clinical manifestations of spondylitis at the baseline was approximately 50%. According to the current guidelines for the treatment of PsA, bDMARDs are indicated to patients with axial symptoms and failure of NSAIDs. The drugs of choice are IL-17A inhibitors [16]. Despite the fact that axial symptoms in PsA are quite common, there is limited data on the effect of bDMARDs on these manifestations in clinical studies in PsA.

By Week 24, a decrease in the BASDAI and ASDAS-CRP in the NTK group was –2.8 and –1.6 points, respectively, while in the placebo group, there were virtually no changes in these parameters over time. Thus, NTK provided a significant reduction in inflammatory back pain and may become the drug of choice for patients with axial symptoms, i.e. in a significant part of patients with PsA.

The patients tolerated NTK well. Its safety profile in patients with PsA was consistent with that in previous clinical studies of NTK in plaque psoriasis and ankylosing spondylitis [5, 7]. The most frequent treatment-related AEs were expected and consistent with frequent AEs for other IL-17 inhibitors: increased ALT levels, infections, lymphopenia. Also, cases of upper respiratory tract infections were previously reported with secukinumab and ixekizumab [10, 11, 13, 14, 17].

During the analyzed period of the PATERA study, infectious AEs were represented by mild to moderate upper respiratory tract infections and one case of a positive test for tuberculosis (T-SPOT.TB test), which was interpreted as latent tuberculosis. For ixekizumab or secukinumab, no cases of latent tuberculosis have been reported; however, there have been AEs of positive TB test results [17]. When discussing a case of latent TB, several factors should be taken into account. Tuberculosis is currently widespread in the Russian Federation [18]. Despite a decrease in the overall incidence of tuberculosis over the past decade, the observed annual incidence rate is about 35%. The published data describe both an increased risk of tuberculosis reactivation in patients treated

with bDMARDs and a risk of false-negative diagnostic results at screening due to previous long-term immunosuppressive therapy.

Thus, NTK showed a favorable safety profile. Most cases of AEs were mild to moderate. In combination with low immunogenicity and high efficacy, the good tolerability of the drug suggests long-term treatment adherence and, accordingly, no need to change the bDMARD.

Conclusions

In patients with PsA, NTK demonstrates a high clinical response rate as early as in the first weeks of treatment and a favorable safety profile. The study is ongoing. Follow-up is aimed at obtaining data on the long-term efficacy and safety of NTK.

Additional information

A.V. Ereemeeva, M.A. Morozova are employees of JSC BIOCAD.

The study was sponsored by JSC BIOCAD. The final version of the manuscript was approved by all authors. The authors did not receive any compensation for the paper.

Conflicts of interest

T.V. Korotaeva received grants from pharmaceutical companies Pfizer LLC, JSC Biocad, Janssen, pharmaceutical division of Johnson & Johnson LLC, USB Pharma LLC, AbbVie LLC, Novartis Pharma LLC, Lilly Pharma LLC.

V.I. Mazurov, A.M. Lila, I.Z. Gaydukova, A.L. Bakulev, A.V. Samtsov, V.R. Khairutdinov declare no conflicts of interest to disclose, related to this article.

A.V. Ereemeeva, M.A. Morozova are employees of JSC BIOCAD.

Study transparency

The study was sponsored by JSC BIOCAD. The authors did not receive any funding for this study. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript to print. The results of the study were presented as orally at the meeting of the European League Against Rheumatism (e-EULAR 2020), June 3–6, Frankfurt, Germany.

Declaration of financial and other relationships

All authors took part in developing the concept of the paper and writing the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors. The authors did not receive any compensation for the paper.

REFERENCES

- Gladman D.D. Axial disease in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2007;9(6):455–460. DOI: 10.1007/s11926-007-0074-2
- Singh J.A., Guyatt G., Ogdie A., et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(1):5–32. DOI: 10.1002/art.40726
- Korotaeva T.V. Psoriatic arthritis: classification, clinical presentation, diagnosis, treatment. *Rheumatology. Science and Practice.* 2014;52(2):650–659 (In Russ.) DOI: 10.14412/1995-4484-2014-650-659
- Blauvelt A., Chiricozzi A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;55(3):379–390. DOI: 10.1007/s12016-018-8702-3
- Kubonov A.A., Bakulev A.L., Samtsov A.V. Netakimab – new IL-17a inhibitor: 12-week results of phase III clinical study BCD-085-7/PLANETA in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Vestn Dermatol Venerol.* 2019;95(2):15–28 (In Russ.) DOI: 10.25208/0042-4609-2019-95-2-15-28
- Gaydukova I., Mazurov V., Erdes S., et al. FRI0391 Netakimab improves patient-related outcomes in patients with radiological axial spondyloarthritis: results from randomised phase 3 trial (ASTERA). *Ann Rheum Dis.* 2019;78(Suppl 2):880–881. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.6791
- Gaydukova I., Mazurov V., Erdes S., et al. OP0232 Netakimab reduces the disease activity of radiographic axial spondyloarthritis. Results of ASTERA study. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(Suppl 2):193–194. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.6633

8. Smirnov A., Gaydukova I., Mazurov V., et al. FRI0412 Spinal and sacroiliac joints inflammation in patients with radiographic axial spondyloarthritis treated with netakimab — 16-weeks results of multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III ASTERA study. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(Suppl 2):893–894. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.7123
9. 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):2665–2673. DOI: 10.1002/art.21972
10. Nash P., Kirkham B., Okada M., et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10086):2317–2327. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31429-0
11. McInnes I.B., Mease P.J., Kirkham B., et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015;386(9999):1137–1146. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61134-5
12. Mease P., van der Heijde D., Landewé R., et al. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):890–897. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212687
13. Mease P.J., Kavanaugh A., Reimold A., et al. Secukinumab in the treatment of psoriatic arthritis: efficacy and safety results through 3 years from the year 1 extension of the randomised phase III FUTURE 1 trial. *RMD Open.* 2018;4:e000723. DOI: 10.1136/rmdopen-2018-000723
14. Mease P.J., van der Heijde D., Ritchlin C.T., et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):79–87. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209709
15. Mease P.J., Palmer J.B., 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
16. Gossec L., Baraliakos X., Kerschbaumer A., et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):700–712. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217159
17. Strober B., Leonardi C., Papp K.A., et al. Short- and long-term safety outcomes with ixekizumab from 7 clinical trials in psoriasis: Etanercept comparisons and integrated data. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):432–440.e417. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.09.026
18. WHO | Tuberculosis country profiles. In WHO. World Health Organization 2020. <https://www.who.int/tb/country/data/profiles/en/>

Korotaeva T.V. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>

Mazurov V.I. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>

Lila A.M. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Gaydukova I.Z. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>

Bakulev A.L. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1450-4942>

Samtsov A.V. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9458-0872>

Khairutdinov V.R. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0387-5481>

Eremeeva A.V. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1267-0074>

Morozova M.A. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7755-7526>

Оценка риска развития сахарного диабета 2-го типа у больных системной красной волчанкой с помощью опросника FINDRISC

Л.В. Кондратьева¹, Т.В. Попкова¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, д. 34а

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe highway, 34A

Контакты: Кондратьева Любовь Валерьевна, kondratyeva.liubov@yandex.ru
Телефон: 8(905)5868031

Contact: Kondratyeva Liubov, kondratyeva.liubov@yandex.ru

Поступила: 10.04.2020

Цель исследования — изучить распространенность традиционных факторов риска у больных системной красной волчанкой, определить 10-летний риск развития сахарного диабета 2-го типа и выявить пациентов, нуждающихся в проведении профилактики нарушений углеводного обмена, с помощью опросника Finnish Type 2 Diabetes Risk Score.

Материал и методы. В исследование включены 119 больных системной красной волчанкой (107 женщин, 12 мужчин). Медиана возраста пациентов составила 39 [33; 47] лет, длительности заболевания — 6 [1; 12] лет. В контрольную группу включены 100 человек, сходных по полу и возрасту с больными системной красной волчанкой, но без иммуновоспалительных ревматических заболеваний, а также без сахарного диабета в анамнезе. Риск развития в последующие 10 лет диабета 2-го типа у пациентов с системной красной волчанкой и в контрольной группе оценивали по российской версии опросника Finnish Type 2 Diabetes Risk Score. У всех больных системной красной волчанкой исследовали уровень глюкозы в венозной крови натощак. Концентрацию глюкозы $\geq 6,1$ ммоль/л расценивали как гипергликемию натощак.

Результаты. Распространенность традиционных факторов риска развития сахарного диабета 2-го типа при системной красной волчанке была следующей: абдоминальное ожирение выявлено у 63,9% пациентов, недостаточная физическая активность — у 62,2%, прием гипотензивных препаратов — у 52,9%, индекс массы тела ≥ 25 кг/м² — у 42,0%, несбалансированное питание — у 40,3%, сахарный диабет у родственников — у 35,3%, возраст старше 45 лет — у 32,8%, эпизоды гипергликемии в анамнезе — у 15,1%.

Абдоминальное ожирение и прием гипотензивных препаратов чаще встречались у больных системной красной волчанкой, частота других факторов риска при ревматическом заболевании и в контрольной группе оказалась сопоставима. У каждого пациента с системной красной волчанкой в среднем зарегистрировано 3 [2; 5] фактора риска. Пациенты с системной красной волчанкой имели низкий риск развития сахарного диабета 2-го типа реже, чем представители контрольной группы (36,1 и 51%, $p < 0,05$).

Проведение первичной профилактики сахарного диабета 2-го типа, рекомендуемое при наличии «умеренного», «высокого» и «очень высокого» риска, чаще было показано больным системной красной волчанкой, чем представителям контрольной группы (29,4 и 17,0%, $p = 0,03$), в том числе в возрасте младше 45 лет (18,3 и 6,1% соответственно, $p = 0,05$). Гипергликемия натощак обнаружена у 1,2% пациентов с «низким»/«слегка повышенным» риском сахарного диабета 2-го типа и у 16,1% лиц с «умеренным», «высоким» и «очень высоким» риском ($p = 0,04$).

Выводы. Продемонстрирована высокая распространенность при системной красной волчанке таких традиционных факторов риска, как абдоминальное ожирение, недостаточная физическая активность и прием гипотензивных препаратов. С помощью опросника Finnish Type 2 Diabetes Risk Score выявлено, что 29,4% пациентов относятся к группам «умеренного», «высокого» и «очень высокого» риска развития сахарного диабета 2-го типа в последующие 10 лет жизни и нуждаются в проведении профилактики нарушений углеводного обмена.

Ключевые слова: системная красная волчанка, сахарный диабет 2-го типа, факторы риска, ожирение, опросник. **Для цитирования:** Кондратьева Л. В., Попкова Т. В. Оценка риска развития сахарного диабета 2-го типа у больных системной красной волчанкой с помощью опросника. Научно-практическая ревматология 2020;58(5):489–494.

TYPE 2 DIABETES MELLITUS RISK ASSESSMENT USING FINDRISC QUESTIONNAIRE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS

L.V. Kondratyeva¹, T.V. Popkova¹

Objective. To evaluate the prevalence of traditional risk factors in systemic lupus erythematosus (SLE) patients, assess the 10-years risk of developing type 2 diabetes mellitus (DM) in SLE patients and identify those necessitating preventive interventions following altered glucose metabolism using the Finnish Type 2 Diabetes Risk Score (FINDRISC) questionnaire.

Materials and methods. The study included 119 SLE patients (107 women, 12 men, with median age 39 [33; 47] years and mean disease duration 6 [1; 12] years).

The control group included 100 age and sex matched individuals without immune-mediated inflammatory rheumatic diseases and without previous DM history. The 10-years risk of developing type 2 DM in SLE patients and the controls assessed using the Russian adaptation of Finnish Type 2 Diabetes Risk Score questionnaire. Fasting glucose levels in venous blood were measured in all SLE patients. Glucose levels ≥ 6.1 mmol/L were interpreted as fasting hyperglycemia.

Results. The prevalence of traditional type 2 DM risk factors in SLE patients was as follows: abdominal obesity was found in 63.9%, lack of physical activity — in 62.2%, intake of antihypertensive drugs — in 52.9%, BMI ≥ 25 kg/m² — in 42.0%, unhealthy diets — in 40.3%, family history of DM — in 35.3%, age over 45 years — in 32.8%, history of hyperglycemia episodes — in 15.1%. Abdominal obesity and intake of antihypertensive drugs were more often documented in SLE patients, while all other risk factors were equally represented in SLE and control groups. On

average 3 [2; 5] risk factors were found in each SLE patient. Low type 2 DM risk was a more rare phenomenon in SLE patients vs healthy controls (36.1 and 51%, $p<0.05$). Primary type 2 DM prophylaxis recommended in case of moderate, high and very high risk was more often indicated in SLE vs the healthy controls (29.4 and 17.0%, $p=0.03$), including those younger than 45 years (18.3 and 6.1% respectively, $p=0.05$). Fasting hyperglycemia was found in 1.2% patients with low-slightly increased type 2 DM risk and in 16.1% individuals with moderate, high and very high risk ($p=0.04$). **Conclusions.** High prevalence of such traditional type 2 DM risk factors as abdominal obesity, lack of physical activity and intake of antihypertensive drugs was demonstrated in SLE patients. Finnish Type 2 Diabetes Risk Score questionnaire identified moderate, high and very high 10-year risk of developing type 2DM in 29.4% SLE patients, necessitating prophylactic interventions in view of altered glucose metabolism.

Keywords: systemic lupus erythematosus, type 2 diabetes mellitus, risk factors, obesity

For citation: Kondratieva L.V., Popkova T.V. Type II diabetes mellitus risk assessment using FINDRISC questionnaire in systemic lupus erythematosus patients. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice 2020;58(5):489–494 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2020-489-494

Улучшение диагностики системной красной волчанки (СКВ), разработка новых препаратов и оптимизация схем лечения в начале XXI в. привели к расширению возможностей по купированию обострений данного заболевания. Ревматологи все чаще сталкиваются не с проявлениями активности СКВ, а с необратимыми изменениями систем, органов и тканей, включенными в так называемый

Таблица 1. Характеристика больных СКВ, включенных в исследование ($n=119$)

Показатель	Значение
Проявления СКВ, n (%):	
– поражение кожи	30 (25,2)
– алопеция	14 (11,8)
– язвы слизистых оболочек	8 (6,7)
– артрит	26 (21,8)
– серозит	13 (10,9)
– нефрит	19 (16,0)
– нейропсихические нарушения	1 (0,8)
– гематологические нарушения	46 (38,7)
– изолированная положительная прямая проба Кумбса	3 (2,5)
Иммунологические нарушения, n (%):	
– повышение уровня АНФ	107 (89,9)
– антител к двуспиральной ДНК	71 (59,7)
– антител к Sm-антигену	9 (7,6)
– антифосфолипидных антител (аФЛ)	40 (33,6)
– гипокомплементемия	69 (58,0)
Активность СКВ, n (%):	
– ремиссия (SLEDAI-2K=0)	14 (11,8)
– низкая (SLEDAI-2K=1–5)	52 (43,7)
– средняя (SLEDAI-2K=6–10)	40 (33,6)
– высокая (SLEDAI-2K=11–19)	11 (9,2)
– очень высокая (SLEDAI-2K>19)	2 (1,7)
SLEDAI-2K, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4 [2; 8]
Индекс повреждения SLICC, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1 [0; 3]
Терапия:	
– прием ГК, n (%)	102 (85,7)
– суточная доза ГК в пересчете на преднизолон, мг/сут, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10,0 [10,0; 15,0]
– длительность приема ГК, лет, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [2; 13]
– гидроксихлорохин, n (%)	91 (76,5)
– иммуносупрессанты, n (%)	26 (21,8)
– генно-инженерные биологические препараты (ритуксимаб, белимумаб), n (%)	5 (4,2)
Антифосфолипидный синдром, n (%)	29 (24,4)
Синдром Шегрена, n (%)	32 (26,9)

Примечание: ГК – глюкокортикоиды.

индекс повреждения [1, 2]. Предупреждение таких изменений становится важной задачей, для решения которой в первую очередь необходима четкая стратификация пациентов по риску развития той или иной патологии. Одним из инструментов такой стратификации может служить опросник Finnish Type 2 Diabetes Risk Score (FINDRISC), учитывающий основные факторы риска (ФР) сахарного диабета (СД) 2-го типа [3]. Ранее мы применяли этот метод у пациентов с ревматоидным артритом (РА) [4], но сведения о его использовании при других ревматических заболеваниях в настоящее время отсутствуют.

Целью нашего исследования было изучение распространенности традиционных ФР у больных СКВ, определить 10-летний риск развития СД 2-го типа и выявить пациентов, нуждающихся в проведении профилактики нарушений углеводного обмена, с помощью опросника FINDRISC.

Материал и методы

В исследование включены 119 больных СКВ (107 женщин, 12 мужчин), находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой с 1 января по 31 декабря 2019 г., подписавших информированное согласие. Критериями включения были возраст старше 18 лет, достоверный диагноз СКВ (по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1997 г. [5, 6] и/или критериям Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)/ACR 2012 г.) [7]). Критериями исключения являлись сопутствующий СД 1-го или 2-го типа, прием сахароснижающих препаратов, беременность. Медиана возраста пациентов составила 39 [33; 47] лет, длительности заболевания – 6 [1; 12] лет. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Активность СКВ определяли с помощью индекса Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index в модификации 2 К (SLEDAI-2K) [8]. Для оценки необратимых изменений применяли индекс Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index (SLICC/DI) [1], для оценки функционального статуса использовали русскоязычную версию опросника Health Assessment Questionnaire (HAQ) [9].

В контрольную группу включены 100 человек (89 женщин, 11 мужчин, медиана возраста – 38 [31; 47] лет), сходных по полу и возрасту с больными СКВ, но без иммуноспалительных ревматических заболеваний, а также без СД в анамнезе.

Риск развития в последующие 10 лет СД 2-го типа у пациентов с СКВ и в контрольной группе оценивали по российской версии опросника FINDRISC [10]. Респонденты самостоятельно заполняли опросник, ответ на каждый из восьми вопросов оценивался в баллах, затем вычисляли суммарный счет, который соотносили с определенным риском развития СД 2-го типа в ближайшую

декаду жизни («низким», «слегка повышенным», «умеренным», «высоким» и «очень высоким»). Абдоминальное ожирение (АО) диагностировали при объеме талии (ОТ) ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин. Критерием избыточного веса являлся индекс массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м², ожирения – ИМТ ≥ 30 кг/м².

Параллельно с анкетированием у всех больных СКВ исследовали уровень глюкозы в венозной крови натощак. Концентрацию глюкозы $\geq 6,1$ ммоль/л расценивали как гипергликемию натощак [10].

Статистическая обработка полученных данных проведена на персональном компьютере с использованием методов параметрической и непараметрической статистики прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft. Inc., США). Для качественных признаков представлены абсолютные и относительные величины (n , %), для количественных – медиана, 25-й и 75-й перцентили. При сравнении двух независимых групп по количественным признакам применяли критерий Манна – Уитни, по качественным – χ^2 . Взаимосвязь признаков оценивали с использованием критерия ранговой корреляции Спирмена (r). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Наиболее распространенными традиционными ФР развития СД 2-го типа при СКВ были АО (63,9%), недостаточная физическая активность (62,2%) и артериальная гипертензия (АГ, прием гипотензивных препаратов, 52,9%). АО и прием гипотензивных препаратов чаще встречались у больных СКВ, частота других ФР при ревматическом заболевании и в контрольной группе оказалась сопоставима (табл. 2).

При СКВ число ФР у одного респондента (3 [2; 5]) и суммарный счет по FINDRISC (9 [5; 12] баллов) были больше, чем в контрольной группе (3 [2; 4] и 6 [4; 9] баллов соответственно, $p < 0,05$ в обоих случаях). Кроме того, больные СКВ имели низкий риск СД 2-го типа реже, чем представители контрольной группы (табл. 3).

При СКВ отмечена слабая положительная корреляция между суммарным счетом по FINDRISC и SLICC ($r = 0,34$, $p = 0,0002$), HAQ ($r = 0,28$, $p = 0,002$), СРБ ($r = 0,27$, $p = 0,004$), отрицательная корреляция между суммарным счетом и SLEDAI-2K ($r = -0,25$, $p = 0,005$). Подобные корреляции наблюдались также между числом ФР и SLICC ($r = 0,35$, $p = 0,0001$), HAQ ($r = 0,18$, $p = 0,051$), СРБ ($r = 0,26$, $p = 0,005$), SLEDAI-2K ($r = -0,25$, $p = 0,006$).

Факт приема и суточная доза ГК в момент включения пациентов в исследование не влияли на число ФР и распределение по группам риска развития СД 2-го типа, но большая длительность применения ГК ассоциировалась с увеличением числа ФР ($r = 0,22$, $p = 0,02$) и с тенденцией к нарастанию суммарного счета по FINDRISC ($r = 0,18$, $p = 0,054$).

Проведение первичной профилактики СД 2-го типа, рекомендуемое при наличии «умеренного», «высокого» и «очень высокого» риска, чаще было показано больным СКВ, чем представителям контрольной группы (соответственно 35 (29,4%) и 17 (17,0%), $p = 0,03$). Среди респондентов младше 45 лет в группу «умеренного», «высокого» и «очень высокого» риска при СКВ попали 15 из 82 (18,3%), в контроле – 4 из 66 (6,1%) человек ($p = 0,05$), среди лиц более старшего возраста – 20 из 37 (54,1%) и 13 из 34 (38,2%) респондентов соответственно ($p = 0,2$).

При СКВ медиана возраста в группе «низкого»/«слегка повышенного» риска СД составляла 36 [30; 43] лет, в группе «умеренного», «высокого» и «очень высокого» риска – 47 [39; 57] лет ($p < 0,001$), доля больных младше 45 лет – 79,8 и 42,9% соответственно ($p = 0,0001$). Различия индексов SLEDAI-2K, SLICC и HAQ в этих группах представлены в таблице 4.

Концентрация глюкозы в венозной крови была в обеих группах сопоставима (медиана соответственно 5,0 [4,8; 5,3] и 5,2 [4,7; 5,3] ммоль/л, $p = 0,2$). Гипергликемия натощак обнаружена у 1 из 84 (1,2%) пациентов с «низким»/«слегка повышенным» риском СД 2-го типа и у 4 из 35 (16,1%) лиц с «умеренным», «высоким» и «очень высоким» риском ($p = 0,04$).

Обсуждение

Частота СД при СКВ в различных когортах колеблется от 3,4 до 7,7% [2, 11–14]. Известно, что СД утяжеляет течение и исходы СКВ, затрудняет курацию больных, так

Таблица 2. Частота ФР развития СД 2-го типа у больных СКВ и в контрольной группе, n (%)

Факторы риска	СКВ $n=119$	Контроль $n=100$
ИМТ ≥ 25 кг/м ²	50 (42,0)	39 (39,0)
в том числе 25 $\leq$ ИМТ < 30 кг/м ²	33 (27,7)	29 (29,0)
ИМТ ≥ 30 кг/м ²	17 (14,3)	10 (10,0)
АО (ОТ ≥ 80 см у женщин, ≥ 94 см у мужчин)	76 (63,9)*	44 (44,0)
Возраст ≥ 45 лет	39 (32,8)	35 (35,0)
СД у родственников 1-й и 2-й линии родства	42 (35,3)	42 (42,0)
Недостаточная физическая активность	74 (62,2)	57 (57,0)
Несбалансированное питание	48 (40,3)	33 (33,0)
Прием гипотензивных препаратов	63 (52,9)*	19 (19,0)
Эпизоды гипергликемии в анамнезе	18 (15,1)	15 (15,0)

Примечание: * $p < 0,01$.

Таблица 3. Распределение респондентов по группам риска развития СД 2-го типа (по FINDRISC) при СКВ и в контрольной группе, n (%)

Суммарный счет	Риск развития СД 2-го типа	СКВ $n=119$	Контроль $n=100$
< 7	Низкий	43 (36,1)*	51 (51,0)
7–11	Слегка повышенный	41 (34,5)	32 (32,0)
12–14	Умеренный	16 (13,4)	7 (7,0)
15–20	Высокий	17 (14,3)	8 (8,0)
> 20	Очень высокий	2 (1,7)	2 (2,0)

Примечание: * $p < 0,05$.

Таблица 4. Показатели активности заболевания, индекса повреждения и функционального статуса больных СКВ в зависимости от риска развития СД 2-го типа, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Параметры	Риск СД 2-го типа	
	низкий/ слегка повышенный $n=84$	умеренный/высокий/ очень высокий $n=35$
SLEDAI-2K	5 [3; 8]	3 [2; 8]*
SLICC	1 [0; 2]	1 [1; 3]*
HAQ	0,125 [0; 0,875]	0,5 [0,25; 1,25]*

Примечание: * $p < 0,05$.

как является ФР сердечно-сосудистых осложнений [12] и конечной стадии хронической болезни почек [15]. Среди клинических признаков, которые характерны для сочетания двух заболеваний, обсуждают также ретинопатию и периферическую нейропатию [16]. В связи с этим своевременное выявление больных с высоким риском развития СД 2-го типа и проведение у них профилактики могут улучшить отдаленные исходы.

Наше исследование посвящено традиционным ФР нарушений углеводного обмена. Наиболее распространенными из них у больных СКВ оказались АО, недостаточная физическая нагрузка и АГ (прием гипотензивных препаратов). АО при ревматических заболеваниях, как правило, рассматривают в рамках метаболического синдрома, а для его диагностики применяют «кардиологические» критерии National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III (NCEP/ATPIII) и более жесткие по сравнению с ними «эндокринологические» критерии International Diabetes Federation (IDF). По данным метаанализа J. Hallajzadeh и соавт., при СКВ риск АО незначительно превышает таковой у лиц без хронических иммуновоспалительных заболеваний (отношение шансов, ОШ=1,37; 95% ДИ 0,97–1,94). [17]. Ранее при использовании критериев NCEP/ATPIII у российских женщин с СКВ продемонстрирована относительно низкая, сходная с контролем, частота АО (соответственно 10 и 12%) [18]. В настоящей работе АО по критериям IDF выявлено у 63,9% пациентов с СКВ и у 44,0% условно здоровых. Возможными причинами столь существенных различий с предшествующими результатами, наряду с разными вариантами критериев АО, могут быть также отсутствие в исследовании 2008 г. лиц мужского пола, более молодой возраст пациентов и высокая активность СКВ [18].

О недостаточной физической активности в нашей когорте сообщили 62,2% больных СКВ, что оказалось сопоставимо с контрольной группой (57%). С увеличением возраста можно ожидать дальнейшего нарастания доли таких пациентов. Так, по данным Legge A. и соавт., только 11% из 100 больных СКВ, средний возраст которых составлял 52 года, соблюдали рекомендации по ежедневной физической среднеинтенсивной нагрузке (≥ 150 мин в неделю) [19].

Частота АГ при СКВ колеблется от 9,4 до 77% и в целом значительно выше, чем у людей без иммуновоспалительных заболеваний, особенно у молодых женщин 20–44 лет [20, 21]. В качестве «суррогатного маркера» АГ нередко, как и в опроснике FINDRISC, учитывают факт регулярного применения гипотензивных препаратов. В настоящем исследовании больные СКВ использовали препараты для снижения АД в 2,7 раза чаще, чем в контрольной группе.

Другие традиционные ФР развития СД 2-го типа встречались реже. У пациентов с СКВ особого внимания из них заслуживают избыточный вес (42,0%), а также несбалансированное питание (40,3%), которые тесно взаимосвязаны и потенциально обратимы. ИМТ при СКВ тесно связан с инсулинорезистентностью (ИР) [22]. Но в большинстве работ внимание сосредоточено на ожирении (ИМТ ≥ 30 кг/м²), хотя ИМТ ≥ 25 кг/м² уже является ФР нарушений углеводного обмена. По данным зарубежных авторов, частота ожирения при СКВ составляет 28–50% [23, 24]. Показано, что оно ассоциируется с АГ, дислипидемией, нефритом, повышением концентрации СРБ

и провоспалительных цитокинов [25]. Только 14,3% наших пациентов имели ожирение, и почти в 2 раза больше — избыточную массу тела.

Известно, что диета, богатая сложными углеводами и пищевыми волокнами, приводит к потере веса в группе людей с высоким риском СД 2-го типа [26]. Однако у пациентов с СКВ потребление пищевых волокон часто низкое и не соответствует рекомендованному уровню [27, 28].

В нашем исследовании у каждого пациента с СКВ в среднем зарегистрировано от 2 до 5 традиционных ФР развития СД 2-го типа. Нами впервые продемонстрировано, что «низкий» риск СД 2-го типа по опроснику FINDRISC при СКВ встречался реже, чем в контроле. С другой стороны, «умеренный», «высокий» и «очень высокий» риск, который считают основанием для проведения немедикаментозных и медикаментозных профилактических мероприятий, имели 29,4% больных, что выше, чем у лиц без хронических иммуновоспалительных заболеваний. Различия оставались достоверными для респондентов моложе 45 лет, многие пациенты из групп «умеренного», «высокого» и «очень высокого» риска (42,9%) оказались младше этого возраста. Пациенты, нуждающиеся в профилактике СД 2-го типа, имели более значительные функциональные нарушения, больший индекс повреждения, но меньшую активность СКВ, чем больные с «низким» и «слегка повышенным» риском. Кроме того, при обследовании в группах «умеренного», «высокого» и «очень высокого» риска развития СД 2-го типа чаще встречалась гипергликемия натощак, что отчасти подтверждает возможность использования опросника FINDRISC для прогнозирования нарушений углеводного обмена при СКВ. Отмечена слабая позитивная корреляция числа ФР и суммарного счета по опроснику FINDRISC с уровнем СРБ. Ранее было показано, что при СКВ повышение концентрации СРБ и интерлейкина-6 ассоциируется с наличием ИР [29]. В этом случае одним из главных источников провоспалительных цитокинов может быть жировая ткань.

Известно, что развитию СД способствует применение ГК, однако вопрос о влиянии этих лекарственных препаратов на чувствительность периферических тканей к инсулину при ревматических заболеваниях остается дискуссионным, так как некоторые исследования при СКВ и РА не подтверждают их непосредственной связи с ИР [22, 30]. В нашей когорте распределение по группам риска развития СД 2-го типа не зависело от факта текущего приема и суточной дозы ГК, но их более длительное использование ассоциировалось с увеличением числа ФР и тенденцией к нарастанию суммарного счета по FINDRISC, что можно объяснить зависимостью двух из наиболее частых ФР (АГ и АО), а также индекса повреждения и отчасти функционального состояния от кумулятивной дозы ГК.

Таким образом, настоящее исследование продемонстрировало высокую распространенность при СКВ таких традиционных ФР, как АО, недостаточная физическая активность и прием гипотензивных препаратов. С помощью опросника FINDRISC выявлено, что 29,4% пациентов, в том числе некоторые больные моложе 45 лет, относятся к группам «умеренного», «высокого» и «очень высокого» риска развития СД 2-го типа в последующие 10 лет жизни. Им необходимо рекомендовать проведение профилактики нарушений углеводного обмена на раннем этапе до появления гипергликемии. Кроме того, такая стратификация

пациентов с использованием простого и недорогого метода анкетирования может послужить основой для разработки персонализированной ревматологической тактики, способствующей улучшению отдаленных исходов заболевания за счет предупреждения не только СД 2-го типа, но и сердечно-сосудистых осложнений, прогрессирования хронической болезни почек, потери зрения и поражения нервной системы.

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.

Исследование проводилось в рамках научной фундаментальной темы № 393 «Разработка методов персонализированной терапии ревматических заболеваний с коморбидной патологией», утвержденной Ученым советом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Рег. № НИОКТР АААА-А19-119021190151-3).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Gladman D., Ginzler E., Goldsmith C., et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39(3):363–369. DOI: 10.1002/art.1780390303
- Асеева Е.А., Соловьев С.К., Ключкина Н.Г. и др. Необратимые органические повреждения в когорте пациентов с системной красной волчанкой (ПЕНЕСАНС). Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):404–411. [Aseeva E.A., Solovyev S.K., Klyukvina N.G., et al. Irreversible organ damages in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus (RENAISSANCE). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(4):404–411 (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2016-404-411]
- Lindström J., Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care.* 2003;26(3):725–731. DOI: 10.2337/diacare.26.3.725
- Кондратьева Л.В., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Оценка риска развития сахарного диабета 2 типа у больных ревматоидным артритом с помощью шкалы FINDRISC. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):504–508. [Konratyeva L.V., Popkova T.V., Nasonov E.L. Type 2 diabetes mellitus risk assessment using FINDRISC in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(5):504–508 (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2017-504-508]
- Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.F., et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25(11):1271–1277. DOI: 10.1002/art.1780251101
- Hochberg M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725. DOI: 10.1002/art.1780400928
- Petri M., Orbai A.M., Alarcón G.S., et al. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677–2686. DOI: 10.1002/art.34473
- Gladman D.D., Ibañez D., Urowitz M.B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002;29:288–291.
- Ревматология: Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010:752. [Rheumatology. Clinical guidelines. Edited by Nasonov E.L. 2nd edition. Moscow: GEOTAR-Media; 2010:752. (In Russ.).]
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск. Сахарный диабет. 2019;22(1S1):1–144. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y., et al. Standards of specialized diabetes care. Ed. by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 9th edition. *Diabetes mellitus.* 2019;22(1S1):1–144 (In Russ.). DOI: 10.14341/DM221S1]
- Dregan A., Chowienzyk P., Molokhia M. Cardiovascular and type 2 diabetes morbidity and all-cause mortality among diverse chronic inflammatory disorders. *Heart.* 2017;103(23):1867–1873. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-311214
- Tselios K., Gladman D.D., Su J., et al. Evolution of Risk Factors for Atherosclerotic Cardiovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus: A Longterm Prospective Study. *J Rheumatol.* 2017;44(12):1841–1849. DOI: 10.3899/jrheum.161121
- Costenbader K.H., Wright E., Liang M.H., Karlson E.W. Cardiac risk factor awareness and management in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2004;51(6):983–988. DOI: 10.1002/art.20824
- Fernández-Garcés M., Haro G., Micó M.L. Predisposing factors to nonfatal cardiovascular events in women with systemic lupus erythematosus. An observational, cross-sectional, multicenter study in Spain from the risk/systemic lupus erythematosus thematic network. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(43):e17489. DOI: 10.1097/MD.00000000000017489
- Jiang M.Y., Hwang J.C., Feng I.J. Impact of Diabetes Mellitus on the Risk of End-Stage Renal Disease in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Sci Rep.* 2018;8(1):6008. DOI: 10.1038/s41598-018-24529-2
- Cortes S., Chambers S., Jerónimo A., Isenberg D. Diabetes mellitus complicating systemic lupus erythematosus—analysis of the UCL lupus cohort and review of the literature. *Lupus.* 2008;17:977–980. DOI: 10.1177/0961203308091539
- Hallajzadeh J., Khoramdad M., Izadi N., et al. The association between metabolic syndrome and its components with systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lupus.* 2018;961203317751047. DOI: 10.1177/0961203317751047
- Попкова Т.В., Новикова Д.С., Герасимова Е.В. и др. Метаболический синдром у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2008;46(4):14–20. [Popkova T.V., Novikova D.S., Gerasimova E.V., et al. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2008;46(4):14–20 (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2008-530]
- Legge A., Blanchard C., Hanly J.G. Physical activity, sedentary behaviour and their associations with cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2019. PII: kez429. DOI: 10.1093/rheumatology/kez429
- Munguia-Realpozo P., Mendoza-Pinto C., Sierra Benito C., et al. Systemic lupus erythematosus and hypertension. *Autoimmun Rev.* 2019;18(10):102371. DOI: 10.1016/j.autrev.2019.102371
- Панафилина Т.А., Попкова Т.В., Алекберова З.С. и др. Значение факторов риска и С-реактивного белка в развитии атеросклероза у женщин с системной красной волчанкой. Клиническая медицина. 2006;84(10):49–54. [Panafidina T.A., Popkova T.V., Alekberova Z.S., et al. The significance of cardiovascular risk factors and C-reactive protein to the development of athero-

- sclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Klinicheskaya meditsina = Clinical medicine*. 2006; 84(10):49–54 (In Russ.)].
22. Chung C.P., Oeser A., Solus J.F., et al. Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum*. 2008;58(7):2105–2112. DOI: 10.1002/art.23600
 23. Katz P., Gregorich S., Yazdany J., et al. Obesity and its measurement in a community-based sample of women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(2):261–268.
 24. Borges M.C., dos Santos F. de M., Telles R.W., et al. Nutritional status and food intake in patients with systemic lupus erythematosus. *Nutrition*. 2012;28(11–12):1098–1103. DOI: 10.1016/j.nut.2012.01.015
 25. Versini M., Jeandel P.-Y., Rosenthal E., Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: Not a passive bystander. *Autoimmunity Reviews*. 2014;13(9):981–1000. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.07.001
 26. Sylvestsky A.C., Edelstein S.L., Walford G., et al. Diabetes Prevention Program Research Group. A High-Carbohydrate, High-Fiber, Low-Fat Diet Results in Weight Loss among Adults at High Risk of Type 2 Diabetes. *J Nutr*. 2017;147(11):2060–2066. DOI: 10.3945/jn.117.252395
 27. Elkan A.C., Anania C., Gustafsson T., et al. Diet and fatty acid pattern among patients with SLE: associations with disease activity, blood lipids and atherosclerosis. *Lupus*. 2012;21(13):1405–1411. DOI: 10.1177/0961203312458471
 28. Pocovi-Gerardino G., Correa-Rodríguez M., Callejas-Rubio J.L., et al. Dietary intake and nutritional status in patients with systemic lupus erythematosus. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65(9):533–539. DOI: 10.1016/j.endinu.2018.05.009
 29. Miyake C.N.H., Gualano B., Dantas W.S., et al. Increased insulin resistance and glucagon levels in mild/inactive systemic lupus patients despite normal glucose tolerance. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(1):114–124. DOI: 10.1002/acr.23237
 30. El Magadmi M., Ahmad Y., Turkie W., et al. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and circulating oxidized low density lipoprotein in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2006;33(1):50–56.

Кондратьева Л. В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1147-5936>

Попкова Т. В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>

Программа медико-социального сопровождения пациентов с псориазом и/или псориатическим артритом, которым показана терапия генно-инженерными биологическими препаратами в условиях реальной клинической практики

Л.С. Круглова¹, Т.В. Коротаева²

¹ ФГБУ ДПО
«Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами
Президента Российской Федерации,
121359, Российская Федерация, Москва,
ул. Маршала
Тимошенко, 19, стр. 1а
² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
115522, Российская Федерация, Москва,
Каширское шоссе, 34а

¹ Central State Medical Academy of Administrative Department of the President of the Russian Federation
121359, Russian Federation, Moscow,
Marshal Tymoshenko str., 19, build. 1a
² V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
115522, Russian Federation, Moscow,
Kashirskoe highway, 34A

Контакты: Круглова
Лариса Сергеевна:
kruglovals@mail.ru

Contacts: Larisa
Kruglova; e-mail
kruglovals@mail.ru

Поступила: 02.07.2020

Медико-социальная значимость псориаза (ПсО) обусловлена его широкой распространенностью среди различных возрастных групп, выраженным снижением качества жизни пациентов, возможным неблагоприятным исходом, особенно при ассоциации с коморбидной патологией. В статье проанализированы клинико-анамнестические данные, полученные в ходе проведения программы медико-социального сопровождения пациентов с ПсО и/или псориатическим артритом (ПсА) тяжелого и среднетяжелого течения «Возьми псориаз под контроль», проведенной РООИ «Здоровье человека» совместно с Межрегиональной благотворительной общественной организацией «Кожные и аллергические болезни». В исследовании приняли участие 20 врачей (8 дерматологов и 12 ревматологов) из 11 городов и регионов России. Программа продолжалась 3 месяца и включала в себя одномоментный срез эпидемиологических данных 564 пациентов и обучающие программы для пациентов, направленные на улучшение знаний о заболевании, факторах риска неблагоприятного течения заболевания, современных подходах к диагностике. Сочетанная патология — ПсА и ПсО была установлена дерматологами у каждого третьего. Ревматологами у подавляющего большинства пациентов (94%) на фоне ПсА диагностировался ПсО. В структуре коморбидной патологии преобладали сердечно-сосудистые заболевания (44%) и эндокринные нарушения (метаболический синдром, сахарный диабет, 23%) в сочетании с другими заболеваниями или без них. У 37% больных индекс массы тела (ИМТ) был выше нормы, при этом большинство пациентов, получающих генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), имели повышенную массу тела. Пациенты в возрастной группе 45–59 лет, находящиеся под наблюдением дерматологов, получали ГИБП в 58% случаев, под наблюдением ревматологов — в 49%. Напротив, пациентам в возрасте 18–44 лет ревматологи чаще назначали ГИБП, чем дерматологи (в 43 и 27% случаев соответственно). При этом средний возраст пациентов, получающих ГИБП по назначению дерматологов и ревматологов, составлял 47,95 и 40,84 года соответственно. Применение ГИБП позволяло достигать PASI 75 при ПсО и минимальной активности при ПсА значительно чаще (у 95 и 72% пациентов), чем назначение БПВП/тсБПВП (у 43 и 27%) и других видов терапии (у 64 и 14% соответственно).

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, коморбидная патология, генно-инженерные биологические препараты

Для цитирования: Круглова Л.С., Коротаева Т.В. Программа медико-социального сопровождения пациентов с псориазом и/или псориатическим артритом, которым показана терапия генно-инженерными биологическими препаратами в условиях реальной клинической практики. Научно-практическая ревматология 2020;58(5):495–502.

MEDICAL AND SOCIAL CARE PROGRAM FOR PATIENTS WITH PSORIASIS AND/OR PSORIATIC ARTHRITIS ELIGIBLE FOR BIOLOGICAL DMARDS IN REAL CLINICAL PRACTICE

Larisa S. Kruglova¹, Tatiana V. Korotaeva²

High prevalence in different age groups, a significant decrease in patient's quality of life, and potentially unfavorable outcomes, especially in association with comorbid pathologies define the medico-social significance of psoriasis. The article analyzes the clinical and anamnestic data obtained within the program of medical and social support of patients with psoriasis (PsO) and / or high-to-moderate severity psoriatic arthritis (PsA) "Take control of psoriasis", launched by ROOI "Human Health" in the conjunction with the Interregional Charitable Public Organization "Skin and Allergic Diseases". The study involved 20 physicians (8 dermatologists and 12 rheumatologists) from 11 cities and regions of Russia. The program lasted for 3 months and included one-time epidemiologic data collection of 564 patients and educational sessions, aimed to inform patients about their disease features, risk factors, and current international approaches to diagnostics. Every third patient demonstrated the features of both — psoriatic arthritis and psoriasis, established by two specialties — dermatologists and rheumatologists co-existing PsO+PsA in the majority of patients (94%). Patients with various forms of PsO and PsA had comorbid conditions, with prevailing cardiovascular, endocrine and metabolic disorders. Cardiovascular diseases prevailed in the structure of comorbid pathology showing 44% incidence, followed by endocrine disorders (metabolic syndrome, diabetes mellitus) diagnosed in 23% sometimes associated with other diseases in a proportion of patients; 37% patients were overweight or obese based on BMI, especially those receiving biologics. 58% and 49% of patients in the age group of 45–59 years received biologic therapy under the supervision of dermatologists and rheumatologists, respectively. In contrast, patients aged 18–44 years were more likely to be on biologic therapy administered by a rheumatologist — 43%, with only 27% treated by dermatologists. Among all patients on biologic therapy dermatological patients' mean age was 47.95 years and

rheumatological – 40.84 years. Therapy with biologics made it possible to achieve PASI 75 in PsO and minimal disease activity in PsA significantly more often (in 95% and 72% of patients) than therapy with conventional DMARDs / tsDMARD (in 43% and 27%) and other types of therapy (in 64% and 14%, respectively).

Keywords: psoriasis, psoriatic arthritis, comorbidity, biological genetic engineering therapy

For citation: Kruglova L.S., Korotaeva T.V. Medical and social care program for patients with psoriasis and/or psoriatic arthritis eligible for biological dmards in real clinical practice. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice 2020;58(5):495–502 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-495-502

Псориаз (ПсО) – хроническое системное иммуно-воспалительное заболевание, характеризующееся генетической предрасположенностью и широким спектром иммунологических нарушений, ассоциирующихся с выраженной клинической гетерогенностью и коморбидной патологией [1]. Расшифровка роли «провоспалительных» цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) -17, ИЛ-12, ИЛ-23, фактора некроза опухоли (ФНО)-α, способствовало разработке новых эффективных методов «таргетной» терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), позволившими существенно улучшить результаты лечения ПсО [2]. Медико-социальная значимость ПсО обусловлена широкой распространенностью среди различных возрастных групп, выраженным снижением качества жизни пациентов, возможным неблагоприятным исходом, особенно при ассоциации с коморбидной патологией. По данным эпидемиологических исследований, распространенность ПсО в России превышает 2%, а по влиянию на качество жизни ПсО занимает лидирующее место среди других кожных заболеваний [3]. Пациенты со среднетяжелыми и тяжелыми формами составляют около 50% от общего числа больных ПсО, и у большинства из них проводится недостаточно эффективная терапия. Для получения оптимального результата ее следует назначать с учетом наличия системного воспалительного процесса и в соответствии с концепцией «Лечения до достижения цели», которая подразумевает своевременное использование ГИБП [4].

В ряде исследований было показано, что от 40 до 50% пациентов в настоящее время не удовлетворены результатами лечения. При этом следует отметить, что от 30 до 50% пациентов со среднетяжелым и тяжелым ПсО получают только топическую терапию или не получают никакого лечения [5]. Таким образом, лечение, которое назначается по поводу ПсО, часто оказывается недостаточно эффективным, поскольку существенное улучшение качества жизни пациентов с ПсО возможно лишь при полном или почти полном очищении кожного покрова (PASI 90–100). По данным эпидемиологических и клинических исследований, у каждого четвертого пациента с ПсО развивается псориатический артрит (ПсА) [6]. ПсА – хроническое иммуновоспалительное заболевание, которое, с одной стороны, рассматривается как наиболее частая коморбидная патология при ПсО в рамках «системной псориатической болезни», а с другой – классифицируется как клиническая форма спондилоартритов (СпА) [7, 8]. Как правило, псориатическое поражение кожи предшествует развитию ПсА (около 70% случаев), но может развиваться одновременно (20% случаев) или после появления первых признаков поражения опорно-двигательного аппарата (10–15% случаев). В клинической практике в зависимости от тяжести изменений кожи и суставов ведение пациентов с ПсА осуществляют врачи – дерматовенерологи и ревматологи. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют об общности патогенетических механизмов ПсО и ПсА, что соответствует данным о сходной эффективности препаратов, применяемых для лечения обоих

заболеваний, и нашло свое отражение в международных [9–12] и российских рекомендациях [13].

По современным представлениям эволюция псориаза до ПсА проходит несколько фаз: «преклиническую», «субклиническую» и «продромальную» [7, 14]. Эта точка зрения основана на данных, свидетельствующих о том, что в синовио-энтезальных тканях, костных структурах воспалительные изменения и эрозии формируются еще до появления первых клинических симптомов ПсА [15]. Поэтому назначение стандартной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) после появления значимых рентгенологических симптомов ПсА не всегда может повлиять на прогноз заболевания в целом. Безусловно, основным условием для достижения существенного клинического улучшения и предотвращения инвалидизации является ранняя диагностика и своевременное назначение активной терапии. Для этого необходимо повышать осведомленность дерматовенерологов и врачей первичной медико-санитарной помощи о заболевании, факторах риска, предикторах развития и клинических симптомах. В настоящее время разработано несколько опросников для дерматовенерологов и врачей общей практики, которые позволяют заподозрить ПсА и как можно раньше направить пациента на консультацию к ревматологу для принятия консолидированного решения о назначении оптимального лечения. В этой связи раннее назначение ряда ГИБП до формирования хронической иммунной и воспалительной дерегуляции (доклинический период) может способствовать не только стабилизации процесса, но и профилактике структурных изменений при ПсА [16]. Несмотря на активное внедрение ГИБП, в реальной практике остаются проблемы доступности пациентам данного вида медицинской помощи, эффективности и безопасности ГИБП с различными механизмами действия.

В настоящее время недостаточно данных о «портрете» пациентов с ПсО среднетяжелого и тяжелого течения и ПсА в реальной практике, сведений о применении разных видов терапии, включая ГИБП, а также о распространенности коморбидной патологии у этой категории больных. Между тем потребность в этой информации для практического здравоохранения очевидна. В 2019 году стартовала пилотная программа по медико-социальному сопровождению пациентов с ПсО и ПсА «Возьми псориаз под контроль», которую РООИ «Здоровье человека» реализовала совместно с Межрегиональной благотворительной общественной организацией «Кожные и аллергические болезни». В исследовании приняли участие 20 врачей (8 дерматологов и 12 ревматологов) из 11 городов и регионов России.

Клиническая характеристика пациентов

Были проанализированы данные 564 больных ПсО и ПсА, находившихся на лечении в профильных стационарах (круглосуточный, дневной). Все пациенты были со среднетяжелым и тяжелым течением ПсО и ПсА.

Длительность программы составила 3 месяца, данные исследуемых показателей (где было приемлемо) сравнивались с данными за последний год, предшествующий программе. Среди дерматологических пациентов преобладали больные с вульгарным ПсО, большая часть ревматологических пациентов наблюдались с диагнозом «другие псориазные артропатии» (рис. 1).

Среди 564 пациентов, включенных в исследование, было 287 (51%) женщин и 277 (49%) мужчин. Наиболее многочисленными были группы больных молодого (18–44 года, $n=243$, 43%) и среднего (45–59 лет, $n=222$, 39%) возраста. 13 (2%) пациентов были моложе 18 лет, 85 (15%) вошли в группу 60–74 лет и 1 больной был старше 74 лет. Сочетанная патология – ПсА и ПсО была установлена дерматологами у каждого третьего пациента ($n=83$; 33%). У ревматологов в подавляющем большинстве случаев ($n=296$; 94%) на фоне ПсА диагностировался ПсО.

В целом ГИБП получали 178 пациентов (32%) (табл. 1).

390 (69%) из 564 пациентов получали наружную терапию, 366 (65%) – БПВП, 286 (51%) – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), 73 (13%) – глюкокортикоиды (ГК) и только 4 (1%) – таргетные синтетические БПВП (тсБПВП). ГИБП применялись в 178 (32%) случаях. У 207 (83%) из 248 пациентов, наблюдаемых дерматологами, проводилась наружная терапия, 116 (47%) получали БПВП, 22 (9%) – НПВП, 11 (4%) – ГК и 2 (1%) – тсБПВП. ГИБП использовались у 59 (24%) пациентов. Ревматологи 264 (84%) из 316 пациентов назначали НПВП, 250 (79%) – БПВП, 183 (58%) – наружную терапию, 62 (20%) – ГК и 2 (1%) – тсБПВП. При этом ГИБП применялись намного чаще – у 119 (38%) пациентов.

Таким образом, дерматологи и ревматологи применяли преимущественно комбинированные методы терапии, включающие препараты разных групп (рис. 2, 3). У дерматологов ГИБП получали 59 пациентов, 51 (86%) из них – устекинумаб, 3 (5%) – секукинумаб и 5 (8%) – ингибиторы ФНО α . Ревматологи абсолютному большинству – 84 из 119 (71%) пациентов в качестве ГИБП назначали

ингибиторы ФНО α , в том числе 24 (20%) – инфликсимаб, 19 (16%) – адалимумаб, 20 (17%) – этанерцепт, 12 (10%) – голимумаб, 9 (8%) – цертолизумаб пэгол, 24 (20%) пациента получали устекинумаб и 11 (9%) – секукинумаб.

Пациенты в возрастной группе 45–59 лет, находящиеся под наблюдением дерматологов, получали ГИБП в 34 случаях (58%), под наблюдением ревматологов – в 58 (49%). Напротив, пациентам 18–44 лет ревматологи назначали ГИБП чаще, чем дерматологи, – в 51 (43%) и 16 (27%) случаев соответственно. В возрастной категории 60–74 лет (пожилой возраст) 10 (8%) больных получали ГИБП у ревматологов и 8 (14%) – у дерматологов. Таким образом, можно сделать вывод, что дерматологи реже назначают ГИБП молодым пациентам, при этом средний возраст больных, получающих ГИБП у дерматологов и ревматологов, составлял 47,95 и 40,84 года соответственно.

Разные группы инвалидности имели 139 пациентов (24,6%), получавших ГИБП, и 85 больных (15,1%), которым назначалась другая терапия. В целом ревматологи и дерматологи применяли ГИБП у сопоставимого количества пациентов (77 и 80% соответственно). У дерматологов пациенты, получавшие ГИБП, в 10 раз чаще имели инвалидность, чем больные, которым проводилась другая терапия, – в 47 (80%) и 14 (7%) случаях соответственно, у ревматологов – соответственно в 92 (77%) и 71 (36%) случае (табл. 3).

62 (45%) из 139 пациентов, имеющих инвалидность и получающих ГИБП, работают и 77 (55%) – не работают. 32 (82%) из 39 пациентов без инвалидности, получающих ГИБП, работают и 7 (18%) – не работают. Другую терапию получают 85 пациентов с инвалидностью, при этом 50 (59%) из них не работают и 35 (41%) – работают.

Клиническая характеристика пациентов, получающих ГИБП

Средняя длительность основного заболевания у пациентов, включенных в исследование дерматологами

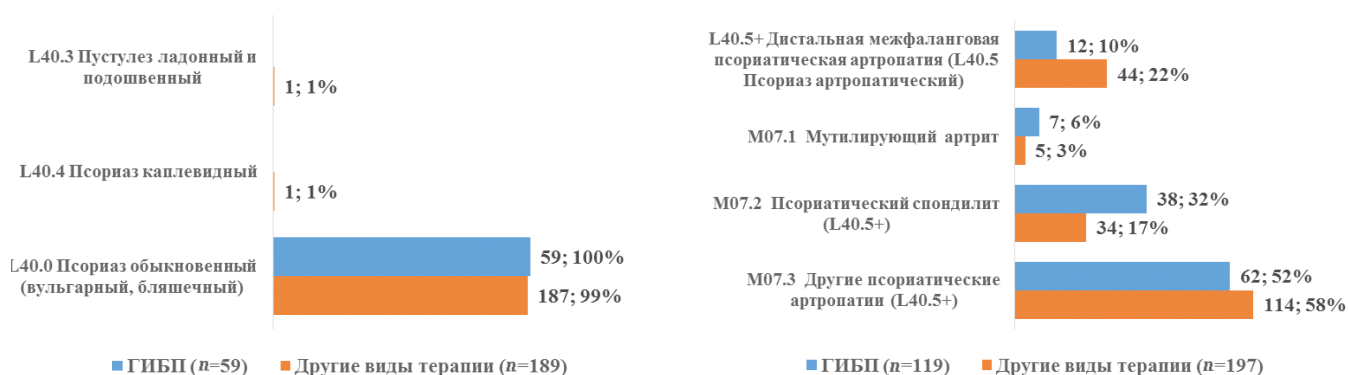


Рис. 1. Диагнозы и лечение пациентов, наблюдавшихся у дерматологов и ревматологов

Таблица 1. Распределение пациентов по полу в зависимости от вида терапии и специализации врача

Пол пациента	Дерматологи				Ревматологи				Всего				Всего	
	ГИБП		другие виды терапии		ГИБП		другие виды терапии		ГИБП		другие виды терапии			
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Женский	21	36	79	42	77	65	110	56	98	55	189	49	287	51
Мужской	38	64	110	58	42	35	87	44	80	45	197	51	277	49
Всего	59	100	189	100	119	100	197	100	178	100	386	100	564	100



Рис. 2. Терапевтические комбинации, назначаемые дерматологами

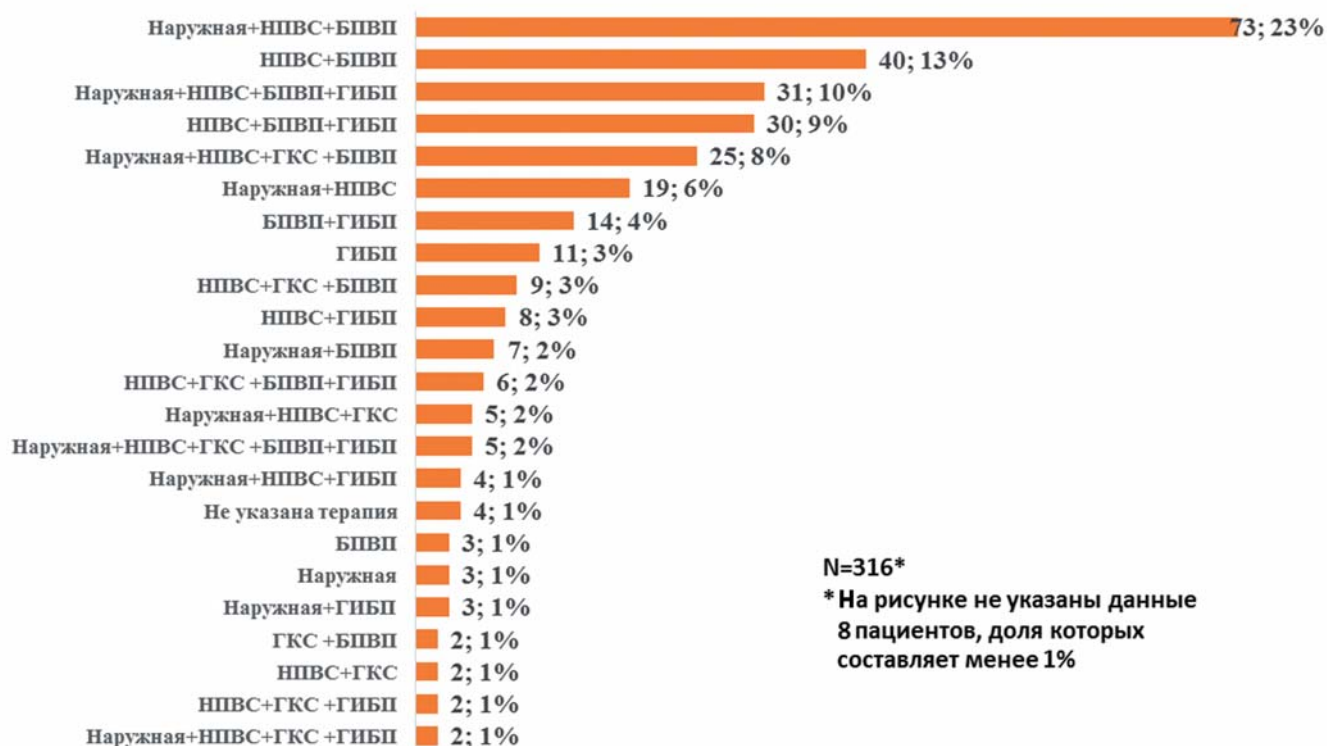


Рис. 3. Терапевтические комбинации, назначаемые ревматологами

и получавших ГИБП, составила 22,69 года ($p<0,05$), у получавших другие виды терапии — 14,77 года ($p<0,05$). У пациентов, включенных в исследование ревматологами, — 12,45 ($p<0,05$) и 8,17 года ($p<0,05$) соответственно. Таким образом, ревматологи значительно раньше назначают системную терапию, а ГИБП — в среднем на 10,24 года раньше, чем дерматологи.

Коморбидные заболевания выявлены у 388 (68,8%) из 564 пациентов. 134 из них (23,8%) получали ГИБП и 254 (45%) — другие виды терапии. В структуре коморбидной патологии преобладали сердечно-сосудистые и эндокринные заболевания.

Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания выявлены у 249 (44%) пациентов, наиболее частым из них

Таблица 2. Распределение пациентов по возрастным категориям с учетом вида терапии и специализации врача

Возрастные категории	Дерматологи				Ревматологи				Всего				Всего	
	ГИБП		другие виды терапии		ГИБП		другие виды терапии		ГИБП		другие виды терапии			
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
<18 лет	1	2	12	6	0	0	0	0	1	1	12	3	13	2
18–44 года	16	27	101	53	51	43	75	38	67	38	176	46	243	43
45–59 лет	34	58	49	26	58	49	81	41	92	52	130	34	222	39
60–74 года	8	14	27	14	10	8	40	20	18	10	67	17	85	15
75–89 лет	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0
>90 лет	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Всего	59	100	189	100	119	100	197	100	178	100	386	100	564	100

Таблица 3. Распределение пациентов по группам инвалидности в зависимости от вида терапии и специализации врача

Наличие инвалидности	Дерматологи				Ревматологи				Всего				Всего	
	ГИБП		другие виды терапии		ГИБП		другие виды терапии		ГИБП		другие виды терапии			
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Нет	12	20	175	93	27	23	126	64	39	22	301	78	340	60
Есть	47	80	14	7	92	77	71	36	139	78	85	22	224	40
Всего	59	100	189	100	119	100	197	100	178	100	386	100	564	100
Группы инвалидности														
первая	0	0	3	21	0	0	1	1	0	0	4	5	4	2
вторая	4	9	2	14	23	25	19	27	27	19	21	25	48	21
третья	43	91	9	64	69	75	51	72	112	81	60	71	172	77
Всего (по группам)	47	100	14	100	92	100	71	100	139	100	85	100	224	100

была гипертоническая болезнь, которая диагностирована в 220 (88,4%) случаях, ишемическая болезнь сердца со стенокардией напряжения I–II функционального класса отмечалась лишь у 24 (9,6%) больных. 89 (15,8%) пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями получали ГИБП, и у 160 (28,4%) проводилась другая терапия.

Сопутствующие эндокринные заболевания выявлены у 129 пациентов (22,9%). Наиболее часто встречались метаболический синдром ($n=87$, 67,4%) и сахарный диабет 1 ($n=7$, 5,4%) и 2 ($n=35$, 27,1%) типа. 51 (39,5%) пациент с сопутствующей эндокринной патологией получал ГИБП. 24 (40,7%) из них наблюдались у дерматологов и 27 (22,7%) – у ревматологов (табл. 4).

У 210 (37%) пациентов индекс массы тела (ИМТ) был выше нормы, при этом большинство пациентов, получающих ГИБП, имели повышенную массу тела (табл. 5).

У всех пациентов, наблюдавшихся у дерматолога, был диагностирован вульгарный ПсО, при этом у части больных отмечалось поражение ногтевых пластин, элементы сыпи локализовались также на ладонях и подошвах и в инверсных зонах.

Анализ результатов применения ГИБП

В результате проводимой дерматологами терапии ремиссия (PASI 75) при использовании ГИБП была достигнута у 56 (95%) из 59 больных при назначении БПВП, тсБПВП – у 44 (43%) из 103, на фоне другой терапии – у 55 (64%) из 86. В группе, наблюдавшейся у ревматологов, снижение степени тяжести ПсА отмечалось соответственно у 69 (58%), 44 (27%) и 7 (20%) пациентов. PASI

75 у пациентов, лечившихся у ревматологов, был достигнут соответственно в 86 (72%), 44 (27%) и 5 (14%) случаях (табл. 7). Таким образом, применение ГИБП чаще обеспечивает контроль над заболеванием, чем другое лечение.

Таким образом, применение ГИБП при ПсО позволило достичь PASI 75 у 95% пациентов, тогда как БПВП, тсБПВП – у 43% и других видов терапии – у 64%. При ПсА минимальная активность была достигнута соответственно у 72, 27 и 14% больных (рис. 4, 5).

Обсуждение

Были проанализированы данные 564 больных ПсО и ПсА. Самые многочисленные группы составили пациенты в возрасте 18–44 лет (молодой возраст) и 45–59 лет (средний возраст). У всех больных отмечалось среднетяжелое и тяжелое течение ПсО и ПсА, в связи с чем периодически проводилось стационарное лечение. Развитие ПсА у пациентов с ПсО было установлено дерматологами у каждого третьего пациента. Ревматологи диагностировали ПсО у подавляющего большинства пациентов с ПсА (94%). И дерматологи, и ревматологи преимущественно применяли в лечении больных комбинации препаратов разных групп. Интересно, что из БПВП применяли главным образом метотрексат, ацетритин и циклоспорин (последние два назначали преимущественно врачи-дерматологи), а тсБПВП (апремиласт или тофацитиниб) использовали только у 4 пациентов.

Всего ГИБП получали 32%, БПВП/тсБПВП – 45,4%, другие виды терапии – 21,5% больных. Пациенты в возрастной группе 45–59 лет, находящиеся под наблюдением

Таблица 4. Распределение пациентов по наличию/отсутствию коморбидных заболеваний и их структуре в зависимости от вида терапии

Наличие коморбидных заболеваний	Дерматологи				Ревматологи				Всего				Всего	
	ГИБП		другие виды терапии		ГИБП		другие виды терапии		ГИБП		другие виды терапии			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Нет	19	32	86	46	25	21	46	23	44	25	132	34	176	31
Есть	40	68	103	54	94	79	151	77	134	75	254	66	388	69
Всего	59	100	189	100	119	100	197	100	178	100	386	100	564	100
Виды и сочетания коморбидных заболеваний														
- эндокринные	8	14	12	6	1	1	8	4	9	5	20	5	29	5
- сердечно-сосудистые	10	17	21	11	27	23	36	18	37	21	57	15	94	17
- эндокринные и сердечно-сосудистые	16	27	10	5	9	8	13	7	25	14	23	6	48	9
- другие	4	7	28	15	26	22	38	19	30	17	66	17	96	17
- эндокринные, сердечно-сосудистые и другие	0	0	9	5	11	9	18	9	11	6	27	7	38	7
- сердечно-сосудистые и другие	2	3	15	8	14	12	38	19	16	9	53	14	69	12
- эндокринные и другие	0	0	8	4	6	5	0	0	6	3	8	2	14	2
Без коморбидной патологии	19	32	86	46	25	21	46	23	44	25	132	34	176	31
Всего	59	100	189	100	119	100	197	100	178	100	386	100	564	100

Таблица 5. Распределение пациентов с учетом ИМТ, вида терапии и специализации врача

Индекс массы тела	Дерматологи				Ревматологи				Всего				Всего	
	ГИБП		другие виды терапии		ГИБП		другие виды терапии		ГИБП		другие виды терапии			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Выраженный дефицит массы тела	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Недостаточная масса тела (дефицит)	0	0	3	2	2	2	3	2	2	1	6	2	8	1
Норма	7	12	76	40	32	27	46	23	39	22	122	32	161	29
Избыточная масса тела (предожирение)	27	46	52	27	50	42	81	41	77	43	133	34	210	37
Ожирение	16	27	37	20	20	17	46	23	36	20	83	22	119	21
Резкое ожирение	5	8	12	6	11	9	13	7	16	9	25	6	41	7
Очень резкое ожирение	4	7	9	5	4	3	8	4	8	5	17	4	25	5
Всего	59	100	189	100	119	100	197	100	178	100	386	100	564	100

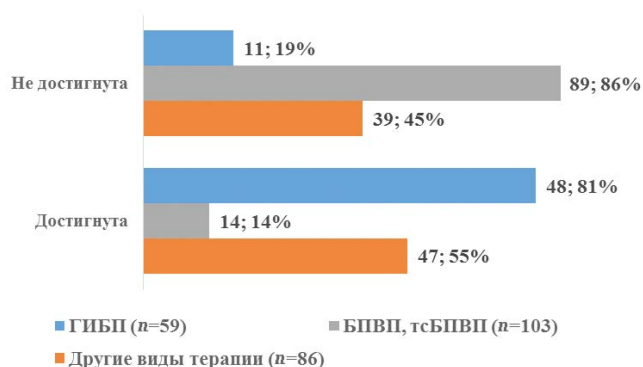


Рис. 4. Распределение пациентов под наблюдением дерматологов по достижению ремиссии или минимальной активности ПСА в зависимости от вида терапии

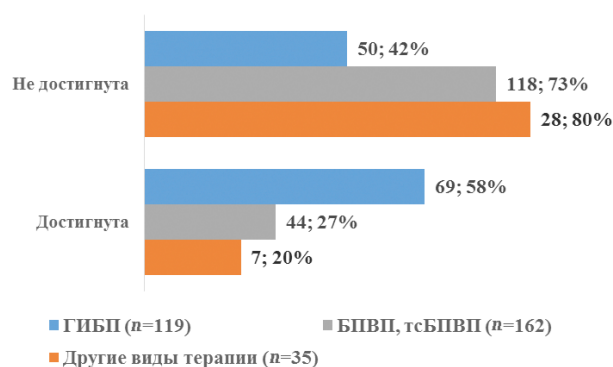


Рис. 5. Распределение пациентов под наблюдением ревматологов по достижению ремиссии или минимальной активности ПСА в зависимости от вида терапии

Таблица 6. Клинико-anamнестические данные пациентов, получающих ГИБП

Показатель	Наблюдение у дерматолога	Наблюдение у ревматолога
Всего, <i>n</i>	59 (24%)	119 (38%)
Возраст		
18–44 года	27%	43%
45–59 лет	58%	49%
Наличие инвалидности	80%	77%
Клиническая форма, <i>n</i>		
L40.0 Вульгарный псориаз	100%	–
M07.2 (L40.5+) Псориатический спондилит		32%
L40.5+ Дистальная межфаланговая псориатическая артропатия		10%
M07.1 Мутилирующий артрит		6%
M07.3 Другие псориатические артропатии		52%
Другие формы псориаза, <i>n</i>		
Псориатическая ониходистрофия	15/48%	28/26%
Ладонно-подошвенный псориаз	14/45%	40/37%
Инверсный псориаз	2/7%	16/15%
Сочетание псориаза и ПсА, <i>n</i>	83/33%	296/94%
Средняя длительность заболевания до назначения ГИБП, годы	22,69	12,45
Средний возраст, годы	47,95	40,84
Коморбидная патология у пациентов, получающих ГИБП		
Избыточная масса тела (в том числе ожирение), <i>n</i>	52/91%	85/71%
Сердечно-сосудистые заболевания, <i>n</i>	28/47%	61/51%
Эндокринная патология, <i>n</i>	24/41%	27/23%
Другая сопутствующая соматическая патология, <i>n</i>	6/10%	57/48%
Нет коморбидной патологии, <i>n</i>	19/32%	25/21%

Таблица 7. Частота ремиссии и PASI 75 у пациентов, наблюдаемых дерматологами и ревматологами, с учетом проводимой терапии за последние 3 месяца

	Дерматологи					Ревматологи								Всего	
	ГИБП		БПВП, тсБПВП		другие виды терапии		ГИБП		БПВП, тсБПВП		другие виды терапии				
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Ремиссия (минимальная активность ПсО/ПсА) за последние 3 месяца на фоне терапии															
Не достигнута	11	19	89	86	39	45	50	42	118	73	28	80	335	59	
Достигнута	48	81	14	14	47	55	69	58	44	27	7	20	229	41	
Всего	59	100	103	100	86	100	119	100	162	100	35	100	564	100	
PASI 75 на фоне терапии за последние 3 месяца															
Не достигнут	3	5	59	57	31	36	33	28	118	73	30	86	274	49	
Достигнут	56	95	44	43	55	64	86	72	44	27	5	14	290	51	
				10											
Всего	59	100	103		86	100	119	100	162	100	35	100	564	100	
				0											

дерматологов, получали ГИБП в 58% случаев, под наблюдением ревматологов – в 49%. Напротив, пациентам в возрасте 18–44 лет ГИБП чаще назначали ревматологи (в 43% случаев) и только в 27% – дерматологи. Таким образом, дерматологи реже назначают ГИБП молодым пациентам, при этом средний возраст больных, получающих ГИБП по рекомендации дерматолога, составил 47,95 года, а по назначению ревматолога – 40,84 года. Средняя длительность основного заболевания у пациентов, включенных в исследование дерматологами и получавших ГИБП, составила 22,7 года, у получавших другие виды терапии – 14,8 года. У пациентов, включенных в исследование ревматологами, соответственно 12,5 и 8,2 года. Таким образом,

ревматологи значительно раньше назначают системную терапию, а ГИБП – в среднем на 10,2 года раньше, чем дерматологи.

У 69% из 564 пациентов, включенных в исследование, выявлены коморбидные заболевания. 23,8% из этих пациентов получали ГИБП. В структуре коморбидной патологии преобладали сердечно-сосудистые заболевания и эндокринная патология в сочетании с другими заболеваниями или без них. У 37% пациентов ИМТ был выше нормы, при этом большинство пациентов, получающих ГИБП, имели повышенную массу тела.

Применение ГИБП позволяло достигать PASI 75 при ПсО и минимальной активности при ПсА значительно чаще

(у 95 и 72% пациентов), чем назначение БПВП/тсБПВП (у 43 и 27%) и других видов терапии (у 64 и 14% соответственно).

Заключение

Полученные результаты подтвердили наличие у пациентов с различными формами ПсО и ПсА разнообразной коморбидной патологии, главным образом кардиоваскулярных, эндокринных заболеваний и метаболических нарушений. В практике дерматолога ПсА выявлялся у трети больных ПсО, причем пациенты с ПсА в большинстве случаев наблюдались врачом-ревматологом. ГИБП используются у трети пациентов с ПсО и ПсА. Обращает на себя внимание тот факт, что ГИБП применяются врачами обеих специальностей через много лет от начала заболевания, особенно в практике дерматолога. С учетом имеющихся данных о профилактической направленности раннего использования ГИБП у больных ПсО и ПсА [16] необходимо разрабатывать алгоритмы более раннего назначения этой

группы препаратов для достижения лучших результатов терапии и предупреждения необратимых изменений опорно-двигательного аппарата.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках пилотной программы по медико-социальному сопровождению пациентов с псориазом и псориатическим артритом «Возьми псориаз под контроль», проводимой РООИ «Здоровье человека» совместно с Межрегиональной благотворительной общественной организацией «Кожные и аллергические болезни». Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Boehncke W.H., Schön M.P. Psoriasis. Lancet. 2015;386(9997):983–994. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61909-7
- Korman N.J. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? British J Dermatol. 2020;182:840–848. DOI: 10.1111/bjd.18245
- Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А. и др. Заболеваемость всего населения России в 2017 году. Статистические материалы. Часть 1. М., 2018:140. [Polikarpov A.V., Alexandrova G.A., Golubev N.A., et al. The incidence of the entire population of Russia in 2017. Statistical materials. Part 1. Moscow; 2018:140 (In Russ.)]. DOI: <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-15-28>
- Gisondi P., Altomare G., Ayala F., et al. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(5):774–790. DOI: 10.1111/jdv.14114
- Armstrong A.W., Schupp C., Wu J., et al. Quality of Life and Work Productivity Impairment among Psoriasis Patients: Findings from the National Psoriasis Foundation Survey Data 2003–2011. PLOS ONE. 2012;7(12):e52935. DOI: 10.1371/journal.pone.0052935
- Alinaghi F., Calov M., Kristensen L., et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. J Am Acad Dermatol. 2019;80(1):251–265.e19. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.06.027
- Насонов Е.Л., Коротаева Т.В., Лила А.М., Кубанов А.А. Можно ли предотвратить развитие псориатического артрита у пациентов с псориазом? Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):250–254. [Nasonov E.L., Korotaeva T.V., Lila A.M., Kubanov A.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
- Ritchlin C.T., Colbert R.A., Gladman D.D. Psoriatic Arthritis. N Engl J Med. 2017;376(10):957–970. DOI: 10.1056/NEJMr1505557. Erratum in: N Engl J Med. 2017;376(21):2097.
- Stiff K.M., Glines K.R., Porter C.L., Cline A., Feldman S.R. Current pharmacological treatment guidelines for psoriasis and psoriatic arthritis. Expert Rev Clin Pharmacol. 2018;11(12):1209–1218. DOI: 10.1080/17512433.2018.1548277. Epub 2018.
- Armstrong A.W., Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. JAMA. 2020;323(19):1945–1960. DOI: 10.1001/jama.2020.4006. PMID: 32427307
- Menter A., Strober B.E., Kaplan D.H., et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol. 2019;80(4):1029–1072. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.11.057
- Singh J.A., Guyatt G., Ogdie A., et al. Special Article: 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
- Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Насонов Е.Л. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. [Russian clinical guidelines. Rheumatology. Ed. E.L. Nasonov. Moscow: GEOTAR-Media, 2020 (In Russ.)].
- Scher J.U., Ogdie A., Merola J.F., et al. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. Nature reviews. Rheumatol. 2019;15:153–163. DOI: 10.1038/s41584-019-0175-0
- Zabotti A., Tinazzi I., Aydin S.Z., McGonagle D. From Psoriasis to Psoriatic Arthritis: Insights from Imaging on the Transition to Psoriatic Arthritis and Implications for Arthritis Prevention. Curr Rheumatol Rep. 2020;22(6):24. DOI: 10.1007/s11926-020-00891-x
- Van den Reek J., Seyger M., van Lumig P., et al. The journey of adult psoriasis patients towards biologics: past and present – Results from the BioCAPTURE registry. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(4):615–623. DOI: 10.1111/jdv.14684

Круглова Л.С. <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>

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

Оценка активности анкилозирующего спондилита во время беременности с использованием различных индексов

О.А. Кричевская^{1*}, З.М. Гандалоева¹, С.И. Глухова¹, И.Ю. Скрипкина², А.Б. Дёмина¹, Т.В. Дубинина¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, д. 34а

² ГБУЗ «Видновский перинатальный центр» Министерства здравоохранения Московской области 142703, Российская Федерация, Московская область, Ленинский городской округ, г. Видное, ул. Заводская, д. 17

¹ V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia
² GBUZ MO «Vidnoe perinatal center», Vidnoe, Russia 17, Zavodskaya street, Vidnoe 142703, Russia

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

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

Поступила: 21.07.2020

Цель исследования — оценить динамику активности анкилозирующего спондилита во время беременности с использованием индексов активности BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS-CPB (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score — C-Reactive Protein).

Материал и методы. В проспективное наблюдение включены 36 беременных, соответствующих модифицированным Нью-Йоркским критериям анкилозирующего спондилита (1984). Средний возраст пациенток составил $31,6 \pm 4,8$ года, возраст на момент начала заболевания $21,8 \pm 10,9$ года, продолжительность болезни $134,9 \pm 89,3$ мес. В контрольную группу вошли 30 здоровых беременных, не имевших боли в спине и артрита в анамнезе, средний возраст $28,2 \pm 4,5$ года. В I триместре у 10 (33,3%) из них впервые появилась боль в спине, в III триместре количество женщин, испытывающих боль в спине, увеличилось до 15 (50%).

Интенсивность боли по числовой рейтинговой шкале в I, II и III триместрах у них составляла в среднем $1,9 \pm 0,9$; $2,1 \pm 1,1$ и $2,1 \pm 0,8$. Оценка активности проводилась по BASDAI и ASDAS-CPB на 10–11-й, 20–21-й и 31–32-й нед. беременности. BASDAI на момент зачатия заполнялся ретроспективно на первом визите.

Результаты и обсуждение. Средние значения BASDAI в месяц зачатия в I, II и III триместрах беременности составляли $2,3 \pm 1,9$; $2,8 \pm 1,72$ ($p < 0,05$ по сравнению с месяцем зачатия); $3,2 \pm 1,9$ и $3,3 \pm 2,1$ соответственно. Средние значения ASDAS-CPB в I, II и III триместрах составили $1,9 \pm 0,7$; $2,3 \pm 0,9$ и $2,2 \pm 0,8$ соответственно. Имелась тенденция к нарастанию уровня CPB во II и III триместрах по сравнению с I: медиана значений CPB в I, II и III триместрах составляла 5,7 [1,6; 6,2], 8,0 [2,1; 9,6] и 7,9 [2,0; 9,2] мг/л соответственно. Доля беременных с высокой активностью по BASDAI в I, II и III триместрах составляла 30,6; 34,3 и 34,3%; по ASDAS-CPB — 36,1; 57,5 и 53% соответственно. На всем протяжении беременности уровень BASDAI в контрольной группе был ниже, чем у пациенток с AC ($p < 0,01$). Однако при сравнении значений BASDAI больных анкилозирующим спондилитом и здоровых женщин, имевших боль в спине в течение беременности, различия выявлены не были. Выраженность слабости в I и II триместрах не различалась при анкилозирующем спондилите (медиана 5 [3; 7] и 5 [3; 6]) и в контроле (5 [3; 8] и 5 [4; 6]), тогда как в III триместре выраженность слабости у здоровых беременных (6 [4; 8]) была больше, чем у больных анкилозирующим спондилитом (5 [3; 6], $p = 0,01$). На протяжении всей беременности интенсивность боли в спине у больных анкилозирующим спондилитом и здоровых беременных с болью в спине не различалась ($p < 0,05$). Ее медиана в I, II и III триместрах составляла соответственно 3 [2; 4]; 4 [3; 5]; 3 [2; 6] и 2,5 [1; 4]; 3 [2; 7]; 4 [2; 6]. В группе беременных с анкилозирующим спондилитом была выявлена высокая ($r_s \geq 0,7$) корреляция всех компонентов BASDAI с самим индексом в каждом триместре беременности, за исключением боли в суставах в месяц зачатия, в I и III триместрах. В контрольной группе имела место высокая корреляция ($r_s > 0,7$) выраженности утомляемости с индексом BASDAI в I и II триместрах беременности и средняя корреляция ($r_s > 0,53$) в III триместре, а также средняя корреляция ($r_s > 0,5–0,69$) между болью в спине и BASDAI.

Заключение. Выявлена тенденция к увеличению активности анкилозирующего спондилита по BASDAI и ASDAS-CPB, а также уровня CPB в течение первой половины беременности. В дальнейшем до конца гестации уменьшения этих показателей не отмечалось. На всем протяжении беременности доля больных со средним и высоким уровнем активности по BASDAI была меньше, чем при использовании индекса ASDAS-CPB. Ряд компонентов BASDAI (слабость, боль в спине) отражают не только активность анкилозирующего спондилита, но и изменения, связанные с физиологически протекающей беременностью. Требуется адаптация индексов активности для использования во время беременности.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, беременность, активность, BASDAI, ASDAS-CPB, предикторы активности

Для цитирования: Кричевская О.А., Гандалоева З.М., Глухова С.И., Скрипкина И.Ю., Дёмина А.Б., Дубинина Т.В. Оценка активности анкилозирующего спондилита во время беременности с использованием различных индексов. Научно-практическая ревматология. 2020; 58(5):503–511.

ASSESSMENT OF ANKYLOSING SPONDYLITIS ACTIVITY DURING PREGNANCY USING DIFFERENT DISEASE ACTIVITY INDICES

Olga A. Krichevskaya¹, Zuleikhan M. Gandaloewa¹, Svetlana I. Glukhova¹, Inna Yu. Skripkina², Anastasiya B. Demina¹, Tatiana V. Dubinina¹

Objective: Assessment of ankylosing spondylitis activity patterns during pregnancy using BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) and ASDAS-CRP (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score — C-Reactive Protein) disease activity indices.

Materials and methods. The prospective study included 36 pregnant women with AS (modified New York AS criteria, 1984). Patients' mean age was 31.6 ± 4.8 years, mean age at AS onset was 21.8 ± 10.9 , and disease duration — 134.9 ± 89.3 months. The control group included 30 healthy pregnant women with no history of back pain and arthritis, their mean age was 28.2 ± 4.5 years. In the I trimester of pregnancy 10 (33.3%) As patients experienced back pain, while in the III trimester already 15 (50%) had back pain. Throughout pregnancy, the intensity of back pain in

the I, II and III trimesters based on numeric scale was on average 1.9 ± 0.9 ; 2.1 ± 1.1 and 2.1 ± 0.8 . BASDAI and ASDAS-CRP were used to measure disease activity on gestational Weeks 10–11, 20–21 and 31–32. The time of conception BASDAI score was assessed retrospectively at the 1st visit.

Results and discussion. BASDAI mean values at the time of conception and I, II and III trimesters of pregnancy were: 2.3 ± 1.9 ; 2.8 ± 1.72 ($p < 0.05$ vs month of conception); 3.2 ± 1.9 and 3.3 ± 2.1 respectively. Mean ASDAS-CRP in the I, II and III trimesters were 1.9 ± 0.7 ; 2.3 ± 0.9 and 2.2 ± 0.8 respectively. There was a trend to CRP increase in the II and III trimesters vs the I: median CRP values in the I, II and III trimesters were 5.7 [1.6; 6.2], 8.0 [2.1; 9.6] and 7.9 [2.0; 9.2] mg/L, respectively. Percentages of patients with high disease activity based on BASDAI scores in the I, II and III trimesters were 30.6; 34.3 and 34.3%; based on ASDAS-CRP — 36.1; 57.5 and 53%, respectively. Throughout pregnancy, BASDAI scores were lower in the control group than in AS patients ($p < 0.01$). However, no differences were found when comparing BASDAI values of AS patients and healthy women with back pain during pregnancy. The level of fatigue did not differ between pregnant women with AS (median 5[3; 7] and 5[3; 6]) and healthy controls (5[3; 8] and 5[4; 6]) in the I and II trimesters, while in the III trimester, fatigue in healthy pregnant women (6[4; 8]) was more pronounced than in AS patients (5[3; 6], $p = 0.01$). Throughout pregnancy, the intensity of back pain in AS patients and healthy pregnant women with back pain did not differ ($p < 0.05$). Median pain intensity in the I, II and III trimesters was 3[2; 4]; 4[3; 5]; 3[2; 6] and 2,5[1; 4]; 3[2; 7]; 4[2; 6], respectively. A high ($r_s > 0.7$) correlation of all BASDAI components with the index itself in each trimester of pregnancy, except for joint pain in the month of conception, and in the I and III trimesters was established in the group of pregnant women with AS. The control group had quite high correlation ($r_s > 0.7$) of fatigue severity with the BASDAI index in the I and II trimesters of pregnancy and moderate correlation ($r_s > 0.53$) in the III trimester; as well as moderate ($r_s > 0.5-0.69$) correlation between back pain and BASDAI.

Conclusion. A trend towards increasing AS activity based on BASDAI and ASDAS-CRP scores and CRP levels was established for the first half of pregnancy. Later in pregnancy these increased values failed to return to normal until the end of gestation. The percentage of AS patients with high-to-moderate disease activity throughout pregnancy was lower based on BASDAI score vs based on ASDAS-CRP. Some BASDAI components (fatigue and back pain) reflect not only the activity of AS, but also changes associated with physiological pregnancy. The BASDAI index requires adaptation for use in pregnancy.

Key words: ankylosing spondylitis, pregnancy, activity, BASDAI, ASDAS-CRP, activity predictors

For citation: Krichevskaya O.A., Gandaloeva Z.M., Glukhova S.I., Skripkina I.Yu., Demina A.B., Dubinina T.V. Assessment of Ankylosing Spondylitis Activity During Pregnancy Using Different Disease Activity Indices. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice 2020;58(5):503–511 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2020-503-511

Анализ немногочисленных литературных источников, посвященных проблеме взаимовлияния анкилозирующего спондилита (АС) и беременности, показал, что в настоящее время единое представление о влиянии гестации на активность АС отсутствует [1]. Большинство имеющихся данных получены при ретроспективном анализе исходов беременности и динамики отдельных клинических проявлений заболевания без объективной оценки активности. Результаты единичных работ, в которых использовались рекомендованные ASAS (The Assessment of Spondylo Arthritis International Society, Международное общество по изучению спондилоартритов) индексы активности АС, также неоднозначны [2–5]. Однако большинство авторов склонны считать, что активность АС увеличивается во II триместре беременности. При этом на сегодня в условиях отсутствия адаптированного для беременности индекса активности не решен вопрос, какой из общепринятых инструментов наиболее адекватно оценивает активность АС при гестации: BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, Батский индекс активности АС) или ASDAS-CPB (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, индекс активности АС с С-реактивным белком). Работ, в которых активность АС во время гестации определялась бы одновременно по двум индексам, до настоящего времени не было.

Боль в спине, интенсивность которой является исходным компонентом как для BASDAI, так и для ASDAS-CPB, считается одним из основных клинических проявлений АС, и ее выраженность в значительной степени определяет результат оценки активности заболевания. Однако хорошо известно, что боль в спине во время беременности встречается более чем у 50% здоровых женщин [2], при этом она чаще локализуется между задним гребнем подвздошной кости и ягодичной складкой, включая область крестцово-подвздошных суставов, и/или в симфизе [6], т. е. местах типичной локализации боли в позвоночнике и энтезисах при АС. В связи с этим генез боли в спине при беременности требует проведения дифференциальной диагностики. В противном случае восприятие боли в спине

только как клинического проявления ревматического заболевания, без учета возможности присоединения боли механического ритма, связанной с беременностью, может привести к завышению результата определения активности АС как по BASDAI, так и по ASDAS-CPB, что может стать причиной выбора неправильной тактики ведения пациента. Кроме того, наличие слабости/утомляемости, являющейся одним из параметров индекса BASDAI, также может быть обусловлено нормально протекающей беременностью [1]. Поэтому встает вопрос о целесообразности использования индекса BASDAI в период гестации, учитывая, что утомляемость и боль в спине вносят весомый вклад в его значение. Вышеизложенное подтверждает необходимость проведения дальнейших исследований для определения инструмента, позволяющего наиболее адекватно оценивать активность АС при беременности.

Цель исследования — оценить динамику активности АС на протяжении беременности с использованием индексов BASDAI и ASDAS-CPB.

Материал и методы

В основную группу для проспективного наблюдения в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» в период с 2016 по 2019 г. было включено 36 беременных, соответствующих модифицированным Нью-Йоркским критериям АС (1984). Средний возраст пациенток составил $31,6 \pm 4,8$ года, возраст на момент начала заболевания $21,8 \pm 10,9$ года, продолжительность болезни $134,9 \pm 89,3$ мес., большинство (77,8%) из них были позитивны по HLAB27. Рентгенологические признаки сакроилеита II–III ст. определялись у 32 (88,9%) женщин, IV ст. — у 4 (11,1%), синдесмофиты в поясничном отделе позвоночника имелись у 2 пациенток. У 34 (94,5%) пациенток была развернутая, у 2 (5,5%) — поздняя стадия АС. У всех больных в анамнезе имелась воспалительная боль в спине, у 16 (44,4%) — коксит, у 18 (50%) — энтезиты, у 27 (75%) — периферический артрит. В течение 3 мес. до наступления беременности, в том числе и в месяц зачатия, боль в спине

испытывали 23 (63,8%) женщины, ее средняя интенсивность по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) составляла $3,1 \pm 2,7$; утренняя скованность присутствовала у 26 (72,2%) больных и продолжалась в среднем $30 \pm 26,3$ мин; энтезиты имели место у 9 (25%) пациенток.

В течение гестации боль в спине беспокоила практически всех беременных с АС (94,4% во всех триместрах). Выраженность ее увеличивалась во второй половине беременности. Среднее значение боли в спине в I, II и III триместрах составляло $3,2 \pm 2,1$, $3,8 \pm 2,2$ и $4,0 \pm 2,7$ по ЧРШ соответственно. Интенсивность ночной боли в спине во II и III триместрах была выше, чем в I триместре. Ее медиана в I, II и III триместрах составляла 2 [1; 4], 3 [0; 5] и 3 [1; 6] по ЧРШ, медиана длительности утренней скованности — 24 [12; 36], 36 [12; 48] и 24 [12; 60] мин, медиана индекса MASES — 0 [0; 1], 1 [0; 3] и 2 [0; 3] соответственно. Коксит имел место у 7 (20,6%) женщин, частота его выявления не увеличивалась в ходе гестации. В течение беременности у трех женщин рецидивировал периферический артрит, у одной — дактилиты. Обострение увеита наблюдалось у двух пациенток во II и у одной из них — в III триместре.

В течение 1–3 мес. до беременности нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) принимали 26 (72,3%) пациенток, в месяц зачатия — 5 (13,9%), в I, II и III триместрах беременности — 11 (30,6%), 23 (65,7%) и 16 (47,1%) соответственно. Во время беременности препаратом выбора был ибупрофен. Не позднее 32-й недели гестации всем женщинам ибупрофен был отменен. Приверженность терапии НПВП по триместрам беременности, рассчитанная по формуле S. J. Shalansky и соавт. [6], составила в среднем $60,6 \pm 42,8$, $59,6 \pm 37,8$ и $75,6 \pm 40,8\%$ соответственно. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) в течение 1–3 мес. до беременности получали 11 (30,6%) больных, в месяц зачатия — 8 (22,2%), в I, II и III триместрах беременности — 4 (11,1%), 4 (11,1%) и 1 (2,9%) соответственно. Первородящими были 15 (41,6%) пациенток, повторобеременными — 21 (58,3%). Планировали наблюдаемую беременность 25 (69,4%) женщин. Большая часть пациенток ($n=28$, 77,8%) была включена в исследование в I триместре гестации, 7 — во II, 1 — в III.

Прослежено 36 беременностей. В 2 случаях (5,6%) имели место неблагоприятные исходы: неразвивающаяся беременность на сроке 18 нед. и оперативное родоразрешение на сроке 23 нед. в связи с критическим состоянием плода. Закончились рождением живых детей 34 беременности, медиана срока родоразрешения составила 39 [38; 40] нед. Естественные роды были у 18 женщин (52,9%), оперативные — у 16 (47,1%). Вес новорожденных составлял в среднем $3384,4 \pm 382,0$ г, рост $51,5 \pm 2,0$ см, оценка по шкале Апгар $8,0 \pm 0,4/8,9 \pm 0,4$.

В контрольную группу были включены 30 здоровых беременных, не имевших болей в спине и ревматических заболеваний в анамнезе (средний возраст $28,2 \pm 4,5$ года). Набор, осмотр беременных, заполнение опросников проходили в ГБУЗ Московской области «Видновский перинатальный центр». Боль в спине в I, II и III триместрах испытывали 33,3, 20 и 50% женщин соответственно; интенсивность ее увеличивалась в ходе гестации и составляла в среднем $2,5 \pm 1,8$, $4,3 \pm 2,9$ и $4,2 \pm 2,1$ соответственно. Все беременности закончились родами, средний срок родоразрешения — $38,7 \pm 1,4$ нед. гестации. Естественные роды были у 26 женщин (86,7%), оперативные — у 4 (13,3%). Родилось 30 новорожденных, среднее значение массы

тела — $3362,0 \pm 442,6$ г, роста — $51,8 \pm 2,3$ см, оценки по шкале Апгар — $7,8 \pm 0,5/8,8 \pm 0,5$.

Визиты к ревматологу пациенток с АС проводились на 10–11, 20–21 и 31–32-й неделях беременности, при необходимости чаще. Осмотры женщин из группы контроля осуществлялись на тех же сроках, что и в основной группе. Всем пациенткам выполнялось комплексное клинико-лабораторное обследование.

Для определения активности АС использовались индексы BASDAI и ASDAS-CPB, которые вычислялись согласно рекомендациям ASAS [7], оценка интенсивности дневной и ночной боли в спине проводилась по ЧРШ. Индекс BASDAI до зачатия определялся ретроспективно на первом визите. Для оценки энтезитов использовался счет MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) [8].

Статистическая обработка данных была проведена с помощью программ Statistica 10 (Data analysis software system, Stat Soft, Inc.) в среде Windows с использованием общепринятых методов параметрического и непараметрического анализа. Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам использовался U-тест Манна — Уитни, для анализа взаимосвязи между двумя качественными показателями — критерий χ -квадрат Пирсона, для выявления связи между переменными — коэффициент корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения либо медианы (Me, [25; 75 перцентилей]).

Результаты

ASDAS-CPB. Значимой динамики индекса ASDAS-CPB на протяжении беременности выявлено не было (рис. 1), однако наблюдалась тенденция к его увеличению в конце II триместра ($2,3 \pm 0,9$) по сравнению с 10–11-й нед. беременности ($1,9 \pm 0,7$).

В I триместре высокая активность по ASDAS-CPB определялась у 12 беременных (табл. 1). Ко II триместру количество пациенток с активным АС увеличилось за счет беременных как с высокой ($n=17$), так и с очень высокой ($n=3$) активностью заболевания. В III триместре распределение больных по уровням активности АС было таким же, как в середине гестации.

В зависимости от уровня ASDAS-CPB в I триместре пациенток разделили на две группы: с неактивным заболеванием/низкой активностью (среднее значение ASDAS-CPB $1,0 \pm 0,2$) и высокой активностью (среднее значение ASDAS-CPB $2,1 \pm 0,6$); значимого изменения ASDAS-CPB

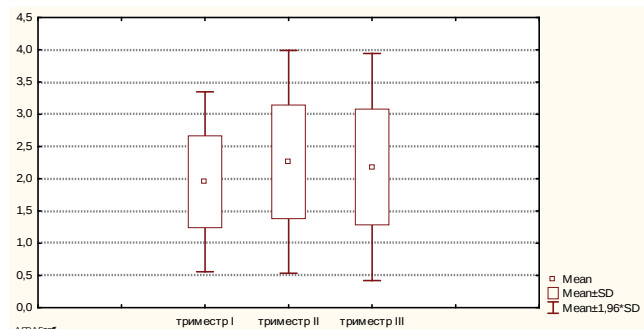


Рис. 1. Динамика индекса ASDAS-CPB на протяжении беременности

Таблица 1. Распределение беременных по уровням активности АС в соответствии с индексами BASDAI и ASDAS-CPB, *n*

Активность	ASDAS-CPB			BASDAI				
	Триместр			Активность	Месяц зачатия	Триместр		
	I	II	III			I	II	III
Неактивное заболевание	6 (16,7%)	5 (14,3%)	5 (14,7%)	Низкая	19 (57,8%)	12 (33,3%)	9 (25,7%)	12 (35,3%)
Низкая	17 (42,2%)	10 (28,6%)	11 (32,4%)	Умеренная	11 (30,6%)	13 (36,1%)	14 (40%)	9 (26,5%)
Высокая	12 (33,3%)	17 (48,6%)	14 (41,2%)	Высокая	4 (11,1%)	11 (30,6%)	11 (31,4%)	11 (31,4%)
Очень высокая	1 (2,8%)	3 (8,9%)	4 (11,8%)	Очень высокая	2 (5,6%)	0	1 (2,9%)	2 (2,9%)

в ходе гестации в каждой группе беременных выявлено не было.

С целью установления компонентов индекса ASDAS-CPB, определяющих его значение в каждом триместре, был проведен корреляционный анализ (табл. 2). Во II и III триместрах беременности с индексом ASDAS-CPB высоко коррелировали ($r_s > 0,7$) продолжительность утренней скованности и общая оценка активности заболевания пациентом. С остальными компонентами индекса отмечалась средняя корреляция, за исключением боли в суставах в I триместре: вклад этого показателя в общий счет ASDAS-CPB был статистически незначим (табл. 2).

Имелась также тенденция к нарастанию уровня CPB во II триместре (медиана 8 [2,1; 9,6] мг/л) по сравнению с I триместром (5,7 [1,6; 6,2] мг/л), однако различия были недостоверны ($p > 0,05$). В III триместре уровень CPB существенно не изменился, его медиана составляла 7,9 [2; 9,2] мг/л. В I триместре CPB > 5 мг/л определялся у 12 (33,3%) беременных с АС, включая 8 из 13 (61,5%) больных с высокой активностью по ASDAS-CPB ($\geq 2,1$) и 4 из 11 (36,4%) с высокой активностью по BASDAI (≥ 4). Во II триместре высокий уровень CPB имел место у 17 (48,6%) больных, включая 14 из 20 (70%) с высокой активностью по ASDAS-CPB и 6 из 12 (50%) с высокой активностью по BASDAI. В III триместре уровень CPB был повышен у 14 беременных с АС (34%), включая 10 из 18

(55,6%) с высокой активностью по ASDAS-CPB и 6 из 13 (46,2%) с высокой активностью по BASDAI. Корреляция уровня CPB с ASDAS-CPB представлена в таблице 2. Нами не выявлена статистически значимая связь между уровнем CPB и значениями BASDAI, а также выраженностью ночной боли, длительностью утренней скованности и MASES по триместрам беременности.

BASDAI. Значение BASDAI увеличивалось от момента зачатия к концу I триместра беременности в среднем с $2,3 \pm 1,9$ до $2,8 \pm 1,7$ ($p < 0,05$), затем на протяжении всей первой половины гестации сохранялась тенденция к его увеличению (среднее значение BASDAI на 20-й нед. – $3,2 \pm 1,9$). В III триместре активность не изменялась (среднее значение BASDAI на 30-й нед. беременности составляло $3,3 \pm 2,1$, $p > 0,05$ между II и III триместрами).

На момент зачатия низкая активность АС по BASDAI наблюдалась у половины женщин, умеренная – у трети, высокая и очень высокая – у 16,7% (см. табл. 1). К 10-й нед. беременности число пациенток с высокой активностью увеличилось до 30,6%. Во II триместре низкая активность АС сохранилась лишь у четверти пациенток. В III триместре распределение больных по уровням активности было сходно с таковым во II триместре. На всем протяжении гестации доля больных с высоким уровнем активности по BASDAI была меньше, чем по ASDAS-CPB.

При разделении пациенток на две группы в зависимости от активности по BASDAI на месяц зачатия (с низкой и умеренной/высокой активностью; среднее значение BASDAI $0,9 \pm 0,5$ и $3,9 \pm 1,8$ соответственно) динамики BASDAI в каждой группе на протяжении гестации не отмечалось.

При анализе отдельных компонентов BASDAI в ходе гестации было выявлено, что выраженность слабости увеличивалась от момента зачатия (медиана 2 [1; 3,5]) к 10–11-й нед. беременности (5 [3; 7]), различия с месяцем зачатия сохранялись во II и III триместрах (5 [3; 6]); $p < 0,05$ во всех случаях. Имелась тенденция к нарастанию боли в спине и энтезисах во II триместре по сравнению с месяцем зачатия (в месяц зачатия и во II триместре медиана значений боли в спине составляла 2,5 [1; 4] и 4 [3; 5], боли в энтезисах – 1 [0; 2] и 2 [0; 4] соответственно)). В III триместре выраженность (3,5 [1; 7]) и длительность (2,5 [1; 5]) утренней скованности были выше, чем при зачатии (1,5 [0; 4] и 2 [0; 3] соответственно; $p < 0,05$), однако динамики интегрального (среднее арифметическое значение 5-го и 6-го вопросов) компонента BASDAI «утренняя скованность» в ходе беременности не было.

С целью выявления компонентов BASDAI, определяющих значение индекса в каждом триместре, был проведен корреляционный анализ (табл. 3). Оказалось, что

Таблица 2. Корреляционная связь между индексом ASDAS-CPB и его компонентами, r_s

Компоненты ASDAS-CPB	Триместр		
	I	II	III
Боль в спине	0,66	0,63	0,63
Боль в суставах	–	0,59	0,59
Утренняя скованность	0,66	0,72	0,72
Оценка активности пациентом	0,68	0,78	0,78
CPB	0,39	0,49	0,49

Таблица 3. Корреляционная связь между индексом BASDAI и его компонентами, r_s

Компоненты BASDAI	Месяц зачатия	Триместр		
		I	II	III
Слабость	0,87	0,76	0,66	0,76
Боль в спине	0,88	0,79	0,74	0,87
Боль в суставах	0,49	0,58	0,78	0,60
Боль в энтезисах	0,83	0,77	0,76	0,83
Выраженность утренней скованности	0,78	0,84	0,78	0,81
Длительность утренней скованности	0,67	0,71	0,69	0,67

Таблица 4. Динамика индекса BASDAI и боли в спине у беременных контрольной группы и больных АС на протяжении беременности

Группы беременных	Боль в спине, Ме [25; 75 перцентили]			BASDAI, M±σ		
	Триместр			Триместр		
	I	II	III	I	II	III
Контрольная группа (с жалобами на боль в спине во время беременности)	2,5 [1; 4]	3 [2; 7]	4 [2; 6]	1,9±0,9	2,1±1,1	2,1±0,8
Больные АС	3 [2; 4]	4 [3; 5]	3 [2; 6]	2,8±1,7	3,2±1,9	3,3±2,1

у больных АС имелась высокая корреляция ($r_s \geq 0,7$) всех компонентов BASDAI с самим индексом в каждом триместре беременности, за исключением боли в суставах в месяц зачатия, в I и III триместрах ($r_s = 0,5-0,6$).

Индекс BASDAI в контрольной группе. Значение BASDAI у здоровых женщин увеличилось в ходе беременности в среднем с $1,3 \pm 0,8$ в I до $1,7 \pm 0,7$ в III триместре ($p < 0,05$). На всем протяжении гестации уровень BASDAI в контрольной группе был ниже, чем у больных АС ($p < 0,01$); значения отдельных компонентов BASDAI, за исключением чувства слабости/утомляемости, также были ниже у здоровых беременных. При этом в I и II триместрах уровень слабости в основной и контрольной группах не различался, тогда как в III триместре в группе контроля он был выше, чем у больных с АС ($p = 0,01$). Выраженность слабости у здоровых беременных увеличивалась в ходе гестации ($p < 0,05$ между I и III триместрами), при этом медиана ее значений в I, II и III триместрах составляла 5 [3; 8], 5 [4; 6] и 6 [4; 8] соответственно.

При сравнении значений BASDAI больных АС и здоровых женщин, имевших боль в спине в ходе беременности, различия выявлены не были. Кроме того, интенсивность боли в спине в двух данных группах беременных также не различалась на всем протяжении гестации (табл. 4).

Корреляционный анализ показал, что у здоровых беременных имела место высокая корреляция выраженности слабости с индексом BASDAI в I ($r_s = 0,89$) и II ($r_s = 0,86$) триместрах. На всем протяжении беременности выявлена средняя корреляция между болью в спине и BASDAI (в I, II и III триместрах коэффициент корреляции составлял 0,53, 0,54 и 0,69 соответственно). С другими компонентами BASDAI корреляция была низкая или отсутствовала.

Предикторы активности АС во время беременности

В качестве возможных предикторов активности АС по BASDAI оценивались уровни BASDAI, интенсивность общей боли в спине, выраженность утренней скованности за 1–3 мес. до зачатия, в I и II триместрах, использование НПВП и ГИБП в течение 3 мес., предшествующих беременности, на момент зачатия и в I триместре, факт отмены НПВП и ГИБП в течение 3 мес., предшествующих беременности и в I триместре, индекс приема НПВП, приверженность лекарственной терапии и занятиям лечебной физкультурой в ходе гестации, планирование беременности вместе с ревматологом, раннее начало наблюдения у ревматолога во время беременности, стаж курения. Учитывая немногочисленность изучаемой группы беременных с АС, поиск предикторов активности проводился несколькими методами математического анализа.

Уровень активности в I триместре значимо коррелировал с BASDAI ($r_s = 0,75$) и болью в спине ($r_s = 0,69$)

за 1–3 месяца до зачатия, стажем курения ($r_s = 0,40$), планированием беременности с ревматологом ($r_s = -0,34$). Во II триместре можно говорить о влиянии на активность значения BASDAI в I триместре ($r_s = 0,34$) и факта планирования беременности ($r_s = -0,67$). В III триместре на активность влияло раннее начало наблюдения у ревматолога ($r_s = -0,33$), планирование беременности ($r_s = -0,54$), занятия лечебной физкультурой в III триместре ($r_s = -0,36$).

При дальнейшем анализе проводилось сравнение двух групп беременных с высокой (BASDAI ≥ 4) и умеренной/низкой (BASDAI < 4) активностью в каждом триместре гестации.

Факторами риска высокой активности АС в I триместре являлись:

- высокая активность заболевания за 1–3 мес. до зачатия (отношение шансов, ОШ 24,0; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,3–252,5; $p = 0,008$). У женщин с BASDAI ≥ 4 до зачатия высокая активность АС на 10–11-й нед. беременности сохранялась в 83,3% случаев, при этом у пациенток с BASDAI < 4 до зачатия – только в 17,2% случаев ($p = 0,001$);

- боль в спине > 5 по ЧРШ за 1–3 мес. до зачатия (ОШ 36,0; 95% ДИ 3,4–383,9; $p = 0,003$);

- отсутствие планирования беременности (ОШ 9,1; 95% ДИ 1,8–46,8; $p = 0,008$). Высокая активность АС в I триместре была у 63,6% женщин, не планировавших данную беременность, и у 16% пациенток, готовившихся к беременности ($p = 0,004$);

- низкая приверженность терапии НПВП (менее 80%) в I триместре. BASDAI ≥ 4 определялся у 55,5% беременных с низкой приверженностью, при этом ни у одной женщины, выполнявшей рекомендации по приему НПВП, высокой активности АС в I триместре не было ($p < 0,05$).

Факторами риска высокой активности АС во II триместре являлись (рис. 2):

- высокая активность АС за 1–3 мес. до зачатия. BASDAI ≥ 4 во II триместре определялся у 66,6% женщин с высокой активностью до зачатия и у 25% с низкой или умеренной активностью до зачатия ($p = 0,047$);

- отсутствие планирования беременности (ОШ 31,5; 95% ДИ 4,5–221,9; $p = 0,001$). При незапланированной беременности высокая активность АС во II триместре была у 81,1% женщин, при планировании беременности – только у 12,5% ($p = 0,0006$);

- отмена ГИБП за 1–3 мес. до беременности и в I триместре (ОШ 24,9; 95% ДИ 1,2–512,5; $p < 0,05$). У всех женщин, отменивших ГИБП накануне или в начале беременности, активность АС во II триместре была высокой;

- низкая приверженность терапии НПВП в I триместре. У женщин, не соблюдавших рекомендации по приему НПВП в I триместре, высокая активность АС во II триместре была в 37,5% случаев, а при комплаентности более 80% BASDAI ≥ 4 не определялся ($p < 0,05$).

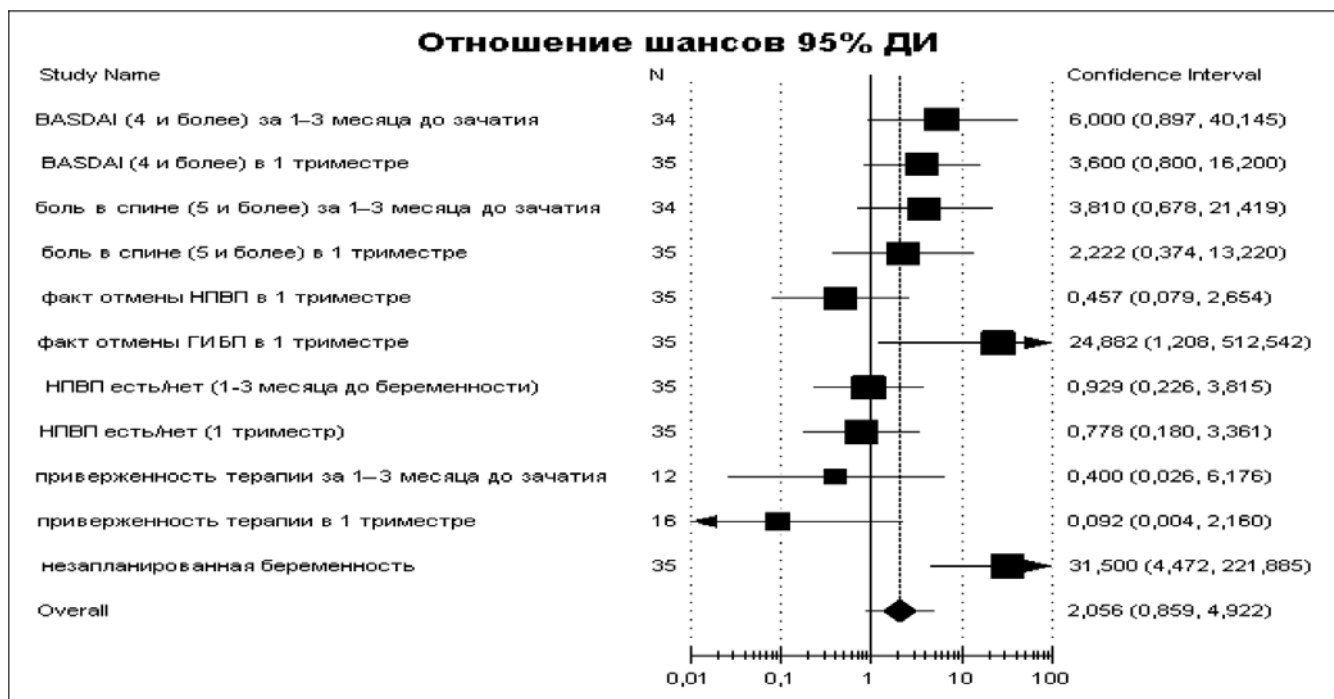


Рис. 2. Предикторы активности АС во II триместре беременности

Факторами риска высокой активности АС в III триместре являлись:

- отсутствие планирования беременности (ОШ 16,0; 95% ДИ 2,6–100; $p=0,003$);
- высокая активность в I (ОШ 7,4; 95% ДИ 1,4–37,9; $p=0,016$) и II триместрах (ОШ 9,6; 95% ДИ 1,8–50,3; $p=0,007$);
- боль в спине более 5 по ЧРШ во II триместре (ОШ 7,2; 95% ДИ 1,5–34,1; $p=0,013$);
- отмена ГИБП в I триместре (ОШ 21,3; 95% ДИ 1,0–436,2; $p=0,047$).

Факторы, влияющие на активность АС в III триместре, представлены в таблице 5.

Нами не выявлена зависимость между активностью АС по BASDAI и суточной дозой ибупрофена, индексом приема и приверженностью терапии НПВП, за исключением приверженности терапии в I триместре: у женщин, соблюдающих рекомендации ревматолога по приему

НПВП в начале беременности, высокая активность АС не определялась в течение всей гестации, что требует дальнейшего уточнения в связи с малочисленностью данной группы беременных ($n=5$).

Обсуждение

В настоящее время, несмотря на противоречивость результатов немногочисленных исследований по изучению взаимовлияния АС и беременности, преобладает мнение, что активность АС, главным образом за счет боли в спине, персистирует в течение беременности или увеличивается во II триместре гестации [2, 9, 10]. Это соответствует и нашим данным, полученным в результате детального анализа динамики клинических проявлений у беременных с АС: интенсивность ночной боли в спине во второй половине гестации была выше, чем в I триместре, длительность утренней скованности нарастала в течение всей беременности, а значение индекса MASES увеличивалось ко II триместру и оставалось на этом же уровне в III [11]. Нами также было подтверждено, что ночная боль в спине, утренняя скованность и энтезиты отражают воспалительную активность при АС и не являются изменениями, возникающими в ходе физиологически протекающей беременности. При этом начиная со второй половины гестации необходимо проводить дифференциальную диагностику характера болевого синдрома в связи с высокой вероятностью присоединения боли механического типа, связанной с самой беременностью. Особую диагностическую трудность могут представлять случаи нарастания выраженности смешанной боли в спине при отсутствии других признаков воспаления, таких как утренняя скованность и повышенный уровень СРБ. Уровень боли по ЧРШ является составной частью индексов BASDAI и ASDAS-СРБ, включение в подсчет индексов выраженности боли, не являющейся симптомом АС, приведет к завышению оценки активности заболевания и, как следствие, может стать

Таблица 5. Факторы, влиявшие на активность АС в III триместре беременности

Фактор, влиявший на активность АС в III триместре	Доля больных с BASDAI ≥ 4 , в III триместре	p
BASDAI в I триместре	≥ 4	70
	< 4	21,7
BASDAI во II триместре	≥ 4	72,7
	< 4	21,7
Планирование беременности	нет	80
	да	20
Занятия лечебной физкультурой	нет	60
	да	20
Отмена ГИБП в I триместре	да	100
Приверженность терапии НПВП в I триместре	$< 80\%$	33,3
	$\geq 80\%$	0

причиной ошибок при выборе тактики ведения пациентки со стороны как ревматологов, так и акушеров-гинекологов [1, 10]. Кроме того, слабость (утомляемость), интенсивность которой учитывается при вычислении BASDAI, также может быть обусловлена физиологически протекающей беременностью. В связи с отсутствием в настоящее время методов, специально адаптированных для определения активности АС во время беременности, в данной работе мы использовали стандартные индексы активности АС: BASDAI и ASDAS-СРБ. Индекс ASDAS-СОЭ не применялся ввиду повышения уровня СОЭ в ходе нормально протекающей гестации.

Переходя к обсуждению оценки активности АС по индексам BASDAI и ASDAS-СРБ, необходимо указать на расхождение результатов, полученных при использовании этих инструментов. Так, в I триместре низкая активность по BASDAI определялась у 33% женщин, а по ASDAS-СРБ — только у 16,7%. Большая доля больных с высоким уровнем активности по ASDAS-СРБ, по сравнению с BASDAI, сохранялась до конца беременности, несмотря на то что к середине гестации наблюдалась четкая тенденция к увеличению активности АС как по BASDAI, так и по ASDAS-СРБ, а также повышение уровня СРБ. Другие авторы также отмечали более частое выявление высокой активности при использовании индекса ASDAS [12]. Тем не менее необходимо проведение дальнейших исследований для определения индекса, позволяющего наиболее адекватно оценивать активность АС при беременности.

Поскольку в нашей работе не предусматривалось исследование уровня СРБ у беременных контрольной группы и индекс ASDAS-СРБ у них не оценивался, мы провели детальный сравнительный анализ только индекса BASDAI у беременных с АС и здоровых женщин. У больных АС в ходе беременности увеличивались выраженность и длительность утренней скованности, выраженность общей слабости, имелась тенденция к нарастанию боли в спине и энтезисах во II триместре по сравнению с месяцем зачатия. У беременных контрольной группы к III триместру также нарастала выраженность общей слабости и боли в спине. При этом у здоровых женщин все компоненты BASDAI, за исключением общей слабости, были ниже, чем у страдающих АС. Интересно, что уровень общей слабости в I и во II триместрах при АС и в контроле не различался, а в III триместре в группе контроля данный показатель был даже выше, чем у больных с АС. Также необходимо отметить, что интенсивность боли в спине у здоровых женщин, отмечавших боль во время гестации, и больных АС не различалась на всем протяжении беременности. Учитывая наличие корреляции выраженности боли в спине и общей слабости с индексом BASDAI во всех триместрах как у больных АС, так и беременных контрольной группы, можно констатировать, что данные компоненты BASDAI (и сам индекс) отражают не только активность АС, но и изменения, связанные с физиологически протекающей беременностью, что свидетельствует о недостаточной надежности индекса BASDAI в период гестации.

Авторы небольшого количества исследований, в которых течение АС на фоне беременности изучалось с использованием инструментов количественной оценки активности, несмотря на некоторые различия во взглядах на динамику клинических проявлений АС, едины во мнении о необходимости модифицировать существующие индексы активности. М. Ostensen и соавт. [2] в 2004 г. описали

динамику BASDAI и ряда его компонентов (боли в спине и утренней скованности) на протяжении 10 беременностей у 9 женщин с АС, наблюдавшихся в отделении ревматологии университетской клиники Берна. Средний возраст больных (31 год) и продолжительность АС (9 лет) в этой группе беременных и нашем исследовании были схожи. Авторы пришли к выводу о волнообразном течении АС при гестации с усилением активности во II триместре. К сожалению, в статье описательная статистика не представлена подробно, на графиках лишь указаны медианы BASDAI, боли в спине и утренней скованности, значения которых мы приводим. Медиана BASDAI в I, II и III триместрах беременности составила 3,3; 4,2 и 2,0 соответственно. Интенсивность боли в спине и утренней скованности (медиана в I и II триместрах 3,5 и 4,5; 2,1 и 4,1 соответственно) были выше в середине беременности, что соответствует и нашим результатам. Однако в III триместре, по данным М. Ostensen и соавт., активность АС уменьшалась, медиана утренней скованности была равна 0, а боли в спине — 0,9. Это не согласуется с результатами нашей работы, в которой показано, что активность АС сохраняется до конца гестации. Интересно, что повышенный уровень СРБ в бернской группе обследуемых был выявлен лишь у 3 из 8 (37,5%) беременных с высокой активностью АС по BASDAI. У наблюдаемых нами женщин с высокой активностью АС по BASDAI, СРБ более 5 мг/л в течение беременности определялся в 44,4% случаев, а при высокой активности по ASDAS-СРБ — в 60,8%, при этом во II триместре беременности в 50 и 70% соответственно. Такие различия еще раз подтверждают необходимость создания адаптированного инструмента, наиболее точно оценивающего активность АС при беременности. М. Ostensen и соавт., акцентируя внимание на возможности присоединения боли в спине механического ритма в III триместре беременности, не уточняют характер боли, оценку которой в таких случаях необходимо включать в BASDAI. Авторы рекомендуют использовать BASDAI для определения активности АС во время гестации, исключая при этом из анализа уровень слабости (утомляемости) как симптом физиологически протекающей беременности, что, на наш взгляд, кажется не совсем корректным (отказ от первого вопроса BASDAI привел к уменьшению значения индекса на 0,5–1,5, в основном в I триместре беременности).

В 2018 г. была опубликована работа К. Ursin и соавт. [3], основанная на анализе данных Общенационального норвежского регистра Rev Natus, предназначенного для наблюдения за женщинами с воспалительными ревматическими заболеваниями в период от планирования беременности и до 12 мес. после родов. Авторами прослежено 177 беременностей у 166 женщин с аксиальным спондилоартритом, оценка активности заболевания проводилась с использованием индекса BASDAI. Была отмечена тенденция к повышению активности и выраженности боли в спине во II триместре: медиана значений BASDAI в I, II и III триместрах составила 3,4; 4,0 и 3,6 соответственно. В середине гестации BASDAI ≥ 4 определялся у 45% больных (авторы, к сожалению, не указывают количество беременных с высокой активностью в другие триместры). При этом уровень СРБ не изменялся в ходе беременности, отсутствовала даже тенденция к его увеличению (медиана уровня СРБ в I, II и III триместрах — 8,4; 7,9 и 8,2 мг/л соответственно).

В приведенных ниже работах в качестве индекса активности использовался ASDAS-СРБ. В 2017 г. S. van den

Brandt и соавт. [4] проанализировали течение беременности у 61 больной с аксиальным спондилоартритом. У 25% из них на момент зачатия имела место высокая активность (ASDAS-CPB $\geq 2,1$). На фоне беременности обострение заболевания, определявшееся как повышение значения ASDAS-CPB более чем на 0,6 с обязательным увеличением уровня CRP, было выявлено у 15 (24,6%) женщин. 10 из них получали ранее ГИБП и отменили эту терапию, как только узнали о беременности («ФНО-позитивные пациентки»), и 5 не получали ГИБП («ФНО-негативные»). Усиление активности чаще имело место во второй половине беременности с максимальным уровнем CRP на 20–22-й нед. Уровень CRP на протяжении всей беременности у «ФНО-негативных» больных был ниже, чем у ФНО-позитивных, при этом интересно, что значения ASDAS-CPB не различались у беременных обеих групп с обострением заболевания (медиана ASDAS-CPB у «ФНО-позитивных» беременных варьировала от 2,4 до 2,8 и у «ФНО-негативных» от 2,2 до 2,7). Более того, S. van den Brandt и соавт. выявили отсутствие динамики ASDAS-CPB при уменьшении лабораторной активности на фоне усиления терапии, в связи с чем авторы ставят вопрос о необходимости модификации индекса.

Продолжением цитируемой работы стало исследование A. Zbinden и соавт. [10], опубликованное в 2018 г. и также выполненное в Центре изучения беременности при ревматических заболеваниях отделения ревматологии университетской клиники Берна на основании анализа 78 беременностей у 70 больных с аксиальным спондилоартритом, наблюдавшихся с 2000 по 2016 г. Высокая активность заболевания персистировала в течение всей беременности (медиана значения ASDAS-CPB в I, II и III триместрах составляла 2,5, 2,4 и 2,2 соответственно), во II триместре повышенный уровень CRP имел место у 44% женщин (что сопоставимо с соответствующим показателем для II и III триместров в нашем исследовании, в I триместре активность у беременных нашей группы была ниже). Авторами впервые было показано, что высокий уровень CRP во II триместре, обусловленный активностью заболевания при отсутствии других причин для его повышения, является предиктором преждевременных родов (ОШ 10,8), при этом для индекса ASDAS-CPB такая закономерность выявлена не была, что еще раз подтверждает необходимость создания инструмента, адекватно оценивающего активность спондилоартритов при беременности.

Другая динамика активности АС во время гестации выявлена в работе H. Timur и соавт. [5]: у 14 (70%) из 20 женщин значения ASDAS уменьшились, у остальных обследованных активность не изменилась.

Несмотря на отсутствие единого представления о влиянии беременности на течение АС, исследователи солидарны во мнении о предикторах активности заболевания

во время гестации: это активность АС на момент зачатия и отмена ГИБП в I триместре беременности [4, 13]. Данный вывод соответствует и нашим результатам: в группах с низкой/умеренной и высокой активностью на момент зачатия уровень BASDAI на протяжении беременности значимо не изменялся. Кроме того, отсутствие планирования беременности, значение индекса BASDAI и уровень боли в спине за 1–3 мес. до зачатия и в I триместре беременности, отмена ГИБП в I триместре беременности являлись предикторами активности АС на всем протяжении гестации. Похожие результаты были получены нами и при ретроспективном исследовании, основанном на анализе данных анкетирования 86 женщин с АС: отмена НПВП или переход на прием по требованию в I триместре беременности приводили к увеличению выраженности и частоты эпизодов боли в спине во второй половине беременности, а отмена ГИБП при планировании беременности или сразу после зачатия — к ухудшению самочувствия в 81,8% случаев в I, в 63,6% — во II, в 54,5% — в III триместре [14]. Влияние терапии НПВП и ее отмены на активность АС требует отдельного детального обсуждения в связи с ограничением использования этих препаратов при беременности по дозе и срокам терапии, а также продолжающейся дискуссии о влиянии НПВП на неонатальные исходы [15]. Здесь лишь отметим, что на данном этапе исследования нами не выявлена зависимость между активностью АС и суточной дозой ибупрофена, индексом приема и приверженностью терапии НПВП.

Таким образом, по результатам нашей работы можно говорить об увеличении активности АС в первой половине беременности и персистировании ее до конца гестации. При этом выявленное расхождение в оценке степени активности при использовании индексов BASDAI и ASDAS-CPB, а также отсутствие различий ряда компонентов BASDAI у беременных с АС и в группе контроля свидетельствуют о необходимости адаптации индексов активности для использования их во время беременности.

Прозрачность исследования

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». 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Andreoli L., Gerardi M.C., Fernandes M., et al. Disease activity assessment of rheumatic diseases during pregnancy: a comprehensive review of indices used in clinical studies. *Autoimmun Rev.* 2018;18(2):164–176. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.08.008
- 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):1212–1217. DOI: 10.1136/ard.2003.016881
- Ursin K., Lydersen S., Skomsvoll J.F., et al. Disease activity during and after pregnancy in women with axial spondyloarthritis: a prospective multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(6):1064–1071. DOI: 10.1093/rheumatology/key047
- Van den Brandt S., Zbinden A., Baeten D., et al. Risk factors for flare and treatment of disease flares during pregnancy in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis patients. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):64. DOI: 10.1186/s13075-017-1269-1

5. Timur H., Tokmak A., Turkmen G.G., et al. Pregnancy outcome in patients with ankylosing spondylitis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(15):2470–2474. DOI: 10.3109/14767058.2015.1089432
6. Shalansky S.J., Levy A.R., Ignaszewski A.P. Self-reported Morisky score for identifying nonadherence with cardiovascular medications. *Ann Pharmacother.* 2004;38:1363–1368.
7. Wu W.H., Meijer O.G., Uegaki K., et al. Pregnancy-related pelvic girdle pain: terminology, clinical presentation, and prevalence. *Eur Spine J.* 2004;13(7):575–589. DOI: 10.1007/s00586-003-0615-y
8. 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(2):ii1–ii44. DOI: 10.1136/ard.2008.104018
9. Ostensen M. The effect of pregnancy on ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol.* 1992;28(3–4):235–237. DOI: 10.1111/j.1600-0897.1992.tb00801.x
10. Zbinden A., van den Brandt S., Ostensen M., et al. Risk for adverse pregnancy outcome in axial spondyloarthritis and rheumatoid arthritis: disease activity matters. *Rheumatology.* 2018;57:1235–1242. DOI: 10.1093/rheumatology/key053
11. Кричевская О.А., Гандалоева З.М., Дёмина А.Б. и др. Боль в спине и функциональный статус у пациенток с анкилозирующим спондилитом на фоне беременности. *Современная ревматология.* 2019;13(4):26–35. [Krichevskaya O.A., Gandaloeva Z.M., Demina A.B. et al. Back pain and functional status in patients with ankylosing spondylitis during pregnancy. *Sovremennaya revmatologiya=Modern rheumatology.* 2019;13(4):26–35 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-4-26-35
12. Волнухин Е.В., Галушко Е.А., Бочкова А.Г. и др. Оценка активности заболевания у больных анкилозирующим спондилитом в реальной практике врача-ревматолога в России (ч. 2). *Научно-практическая ревматология.* 2012;50(3):38–42. Volnukhin E.V., Galushko E.A., Bochkova A.G. and others. Assessment of disease activity in patients with ankylosing spondylitis in real practice of a rheumatologist in Russia (part 2). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya=Scientific and practical rheumatology.* 2012;50(3):38–42 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2012-707
13. Genest G., Spitzer K.A., Laskin C.A. Maternal and Fetal Outcomes in a Cohort of Patients Exposed to Tumor Necrosis Factor Inhibitors throughout Pregnancy. *J Rheumatol.* 2018;45(8):1109–1115. DOI: 10.3899/jrheum.171152
14. Гандалоева З.М., Кричевская О.А., Глухова С.И. и др. Беременность при анкилозирующем спондилите: взгляд пациентки и врача. *Современная ревматология.* 2019;13(1):71–79. Gandaloeva Z.M., Krichevskaya O.A., Glukhova S.I. et al. Pregnancy with ankylosing spondylitis: the view of the patient and the doctor. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2019;13(1):71–79 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-71-79
15. Кошелева Н.М., Насонов Е.Л. Лекарственная терапия больных ревматическими заболеваниями при беременности и лактации. *Научно-практическая ревматология.* 2011;49(4):47–63. Kosheleva N.M., Nasonov E.L. Drug therapy for patients with rheumatic diseases during pregnancy and lactation. *Scientific and practical rheumatology.* 2011;49 (4):47–63 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2011-62

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

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

Глухова С.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>

Скрипкина И.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1369-8682>

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

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

Оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с микрокристаллическими артритом и ревматоидным артритом с помощью шкал ATP III и Reynolds Risk Score

М.С. Елисеев^{1,*}, А.М. Новикова¹, О.В. Желябина¹, Е.В. Герасимова¹, Е.В. Ильиных¹, Т.В. Попкова¹, Т.С. Паневин^{1,2}, Е.Л. Насонов^{1,3}

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, д. 34а

² ФГКУ «Консультативно-диагностический центр Генерального штаба Вооруженных сил Российской Федерации» 119019, Российская Федерация, Москва, Колымажный пер., д. 7, стр. 4

³ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 211991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

¹VA Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow Russia, Kashirskoe Shosse, 34A. Moscow, 115522.

²Consulting and Diagnostic Center, General Staff of the Armed Forces of the Russian Federation, Moscow, Russia, 7, Kolymazhnyi Lane, Build. 4, Moscow 119019

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, 8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Елисеев Максим Сергеевич; elicmax@rambler.ru

Contacts: Maksim Eliseev; elicmax@rambler.ru

Поступила 26.06.2020

Сердечно-сосудистый риск у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция не изучен, а оптимальный метод для его оценки пока не установлен.

Цель. Оценка сердечно-сосудистого риска и сопоставление результатов его определения при использовании шкал Adult Treatment Panel III (ATP III) и Reynolds Risk Score у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция, подагрой, ревматоидным артритом и в группе контроля.

Материалы и методы. Одномоментное одноцентровое исследование выполнено методом «случай–контроль». Основная группа – 42 пациента с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция, группы сравнения – по 42 пациента с подагрой и ревматоидным артритом, группа контроля – 42 здоровых добровольца. Обследование включало измерение антропометрических показателей, артериального давления, сывороточного уровня глюкозы, креатинина, холестерина, в том числе липопротеидов высокой плотности и липопротеидов низкой плотности, С-реактивного белка.

Сердечно-сосудистый риск оценивался по шкалам ATP III и RRS, сравнение результатов его оценки проводилось между группами и между шкалами внутри групп.

Результаты и обсуждение. Большинство параметров в сравниваемых группах не различались. Однако уровень холестерина липопротеидов высокой плотности у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция и в группе контроля был значительно выше, чем при ревматоидном артрите и подагре ($p < 0,05$). Кроме того, у пациентов с подагрой и ревматоидным артритом систолическое давление было выше, чем при болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция и в контроле ($p < 0,05$).

Уровень С-реактивного белка сыворотки при болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция был ниже, чем при подагре и ревматоидном артрите, и существенно не отличался от данного показателя в группе контроля. Его медиана составляла соответственно 3,8 [1,0; 12,4], 8,5 [4,1; 12,9] ($p < 0,05$), 8,6 [4,1; 20,6] ($p < 0,05$), 1,5 [0,8; 2,6] мг/л ($p > 0,05$). Уровень С-реактивного белка > 5 мг/л при болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция и в группе контроля встречался реже, чем при ревматоидном артрите ($p < 0,05$) и подагре ($p < 0,05$), но С-реактивный белок ≥ 5 мг/л определялся у 18 пациентов (43%) с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция и только у 3 (7%) человек – в группе контроля ($p < 0,05$). Высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний по шкале ATP III при болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция отмечался в 5 (12%), при подагре – в 7 (17%), при ревматоидном артрите – в 9 (21%), в группе контроля – в 8 (19%) случаях. Его частота во всех группах была сопоставима.

Высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний по RRS выявлен соответственно в 9 (21%), 14 (33%), 12 (29%) и 7 (17%) случаях.

Выводы: сердечно-сосудистый риск при болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция, ревматоидном артрите и подагре сопоставим и достаточно высок. Шкала RRS может быть более объективным методом оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция, подагрой и ревматоидным артритом.

Ключевые слова: болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция, подагра, ревматоидный артрит, сердечно-сосудистый риск, воспаление, С-реактивный белок, Reynolds risk score, Adult Treatment Panel III

Для цитирования: Елисеев М.С., Новикова А.М., Желябина О.В., Герасимова Е.В., Ильиных Е.В., Попкова Т.В., Паневин Т.С., Насонов Е.Л. Оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с микрокристаллическими артритом и ревматоидным артритом с помощью шкал ATP III и Reynolds Risk Score.

Научно-практическая ревматология. 2020;58(5):512–519.

ASSESSMENT OF CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH CRYSTAL-INDUCED ARTHRITIS AND RHEUMATOID ARTHRITIS BY THE ATP III AND REYNOLDS RISK SCORE

Maxim S. Eliseev¹, Aleksandra M. Novikova¹, Olga V. Zhelyabina¹, Elena V. Gerasimova¹, Ekaterina V. Ilyinykh¹, Tatiana V. Popkova¹, Taras S. Panevin^{1,2}, Evgenii L. Nasonov^{1,3}

Cardiovascular risk (CVR) in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease (CPPD) has not been studied, and the optimal method for assessing it has not been established yet.

Objective: Evaluation of CVR and comparison of results using Adult Treatment Panel III (ATP III) and Reynolds Risk Score (RRS) scales in patients with CPPD, gout, rheumatoid arthritis (RA) and in the control group.

Materials and methods: Cross-sectional, single-center study performed by case-control method. There are 42 patients with CPPD in main group, 42 patients with gout and RA in the comparison groups are, 42 healthy volunteers in the control group. The survey included measurements of anthropometric measures, blood pressure (BP), serum glucose, creatinine, cholesterol (TC), high density lipoproteins (HDL), low density lipoproteins (LDL), C-reactive protein (CRP). CVR was assessed on ATP III and RRS scales, comparison of its evaluation results was carried out between groups and between scales within groups.

Results and discussion: Most of the parameters in the compared groups did not differ. However, HDL CS levels were significantly higher in patients with CPPD and in the control group than in RA and gout ($p < 0.05$). In addition, in patients with gout and RA, systolic BP was higher than in CPPD and in control ($p < 0.05$).

CRP in CPPD was lower than in gout and RA and was not significantly different from this indicator in the control group. Its median was 3.8 [1.0; 12.4], 8.5 [4.1; 12.9] ($p < 0.05$), 8.6 [4.1; 20.6] ($p < 0.05$), 1.5 [0.8; 2.6] mg/l ($p > 0.05$). The CRP > 5 mg/L in CPPD and in the control group was greater than in RA ($p < 0.05$) and gout ($p < 0.05$), but CRP ≥ 5 mg/L was determined in 18 patients (43%) with CPPD and only in 3 (7%) people in the control group ($p < 0.05$). A high and very high risk of cardiovascular disease (CVD) on the ATP III scale in CPPD was noted in 5 (12%) in gout – in 7 (17%), in RA – in 9 (21%) and in the control group – in 8 (19%) cases. Its frequency in all groups was comparable.

A high and very high risk of CVD for RRS was identified in 9 (21%), 14 (33%), 12 (29%) and 7 (17%) cases, respectively.

Conclusions: CVR under CPPD, RA and gout is comparable and quite high. The RRS scale may be a more objective method of assessing CVD risk in patients with CPPD, gout and RA.

Keywords: calcium pyrophosphate crystals deposit disease, gout, rheumatoid arthritis, cardiovascular risk, inflammation, C-reactive protein, Reynolds risk score, Adult Treatment Panel III.

For citation: Eliseev M.S., Novikova A.M., Zhelyabina O.V., Gerasimova E.V., Ilyinykh E.V., Popkova T. V., Panevin T.S., Nasonov E.L. Assessment of cardiovascular risk in patients with crystal-induced arthritides and rheumatoid arthritis by the ATP III and Reynolds Risk Score. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice 2020;58(5):512–519 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-512-519

Несмотря на увеличение ожидаемой продолжительности жизни и снижение сердечно-сосудистой смертности за последние несколько десятилетий, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему остаются основной причиной смертности и обуславливают 35% всех смертей в мире и 48% – в Европе [1, 2].

ССЗ преобладают, намного превышая популяционные показатели, и среди причин смертности у пациентов с некоторыми ревматическими заболеваниями (РЗ), включая подагру и ревматоидный артрит (РА) [3–6].

Это может быть связано как с высокой распространенностью у таких больных традиционных факторов риска, так и с наличием хронического воспаления [4, 7–12].

Наибольшее значение среди маркеров воспаления имеет С-реактивный белок (СРБ), повышенный уровень которого рассматривают как предиктор увеличения риска развития ССЗ как в популяции, так и при РЗ [13–16].

Известно, что при РА высокий уровень СРБ был связан с прогрессированием атеросклероза и более высоким риском ССЗ [17]. У пациентов с подагрой, по данным двух наиболее значимых проспективных исследований, тяжесть артрита и повышенный уровень СРБ как отражение хронического воспалительного процесса имели даже более сильную ассоциацию с общей и сердечно-сосудистой смертностью, чем традиционные факторы риска [4, 9].

Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) является другим воспалительным РЗ, которое встречается не менее часто, чем подагра, псориатический артрит (ПсА) и РА, широко распространено среди людей пожилого возраста, может быть ассоциировано с традиционными факторами риска ССЗ и оказывать влияние на риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [18–21].

По данным нашего предшествующего исследования, в котором у больных БДПК с помощью шкалы SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) анализировался 10-летний риск смерти от сердечно-сосудистых событий, в более чем в половине (55%) случаев ($n=118$) он был высоким или очень высоким и не зависел от возраста [22]. При оценке по SCORE учитываются исключительно традиционные факторы риска (пол, возраст, курение, гиперхолестеринемия, сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ) и др.). Достаточно высокая частота их выявления при БДПК и явилась причиной данного результата. Помимо этого, более чем у трети пациентов с БДПК отмечалось повышение сывороточного уровня СРБ.

SCORE рекомендуется Европейским обществом кардиологов для оценки риска фатальных ССЗ в клинической практике [23], однако данный метод не позволяет учитывать некоторые важные биомаркеры, включая холестерин (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и СРБ. Поэтому реальный риск может быть занижен.

Можно предположить, что у пациентов с РЗ и наличием хронического воспаления для оценки риска развития ССЗ может быть более информативным использование Adult Treatment Panel (АТР III), включающей более широкий перечень оцениваемых факторов [24], и Reynolds Risk Score (RRS), в которой учитывается сывороточный уровень СРБ [25]. Эти шкалы успешно используются при РА, но ранее не применялись для изучения риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с микрокристаллическими артритами.

Целью настоящей работы является сравнение результатов определения риска ССЗ у пациентов с БДПК с использованием АТР III и RRS, а также сопоставление рассчитанного по указанным шкалам риска при БДПК, подагре, РА и в контроле.

Материалы и методы

Одномоментное одноцентровое исследование выполнено методом «случай–контроль». Основную группу составили 42 пациента с БДПК, в группы сравнения вошли по 42 пациента с подагрой и РА, в группу контроля – 42 здоровых добровольца без РЗ. Все включенные пациенты – жители Российской Федерации, находившиеся на амбулаторном либо стационарном лечении в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» в период с января 2018 по декабрь 2019 г.

Диагноз БДПК соответствовал критериям McCarty [26], РА – критериям ACR/EULAR 2010 г. [27], подагры – критериям ACR/EULAR 2015 г. [28]. Во всех случаях диагностики микрокристаллических артритов были подтверждены выявлением кристаллов моноурата натрия или пирофосфата кальция в синовиальной жидкости при поляризационной микроскопии.

Критерии включения: взрослые мужчины и женщины, возраст от 18 до 80 лет, подписанное информированное согласие, подтвержденный диагноз подагры, БДПК или РА.

Критерии исключения: наличие СД, сочетание с другими РЗ, протекающими с симптомами артрита, наличие ишемической болезни сердца (ИБС), перенесенный ранее инфаркт, инсульт или операция по реваскуляризации

миокарда, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) <60 мл/мин/1,73 м² [29].

Обследование во всех группах было идентичным и включало сбор данных о длительности заболевания, частоте курения, наличии АГ, ССЗ у родственников первой линии родства, определение роста, веса, индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле в 1 кг/м², систолического артериального давления (САД), общего ХС, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), ХС ЛПНП, СРБ, мочевой кислоты, креатинина в сыворотке крови.

Концентрацию СРБ измеряли высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом. Высоким считался уровень СРБ ≥ 5 мг/л, мочевой кислоты >360 мкмоль/л, ХС $>5,0$ ммоль/л, ХС ЛПНП $>2,5$ ммоль/л. Низкий уровень ХС ЛПВП для женщин составлял $<1,2$ ммоль/л, для мужчин $<1,0$ ммоль/л, рСКФ определялась по формуле MDRD (Modification of diet in renal disease).

У всех участников фиксировалась применявшаяся лекарственная терапия: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), колхицин (КЛХ), гидроксихлорохин (ГХ), базисные противовоспалительные препараты (БПВП), глюкокортикоиды (ГК), статины, гипотензивные препараты, диуретики.

Суммарный сердечно-сосудистый риск (ССР) определялся по шкалам АТР III и RRS, для каждой из них риск оценивался как высокий при счете ≥ 10 баллов и очень высокий при счете ≥ 20 баллов.

Сравнение частоты высокого и очень высокого ССР проводилось как между группами (для каждой шкалы отдельно), так и между шкалами в каждой группе. Сопоставлялись также уровень СРБ, показатели липидного профиля и частота традиционных факторов риска ССЗ.

Статистический анализ выполнен с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.0, «Биостатистика» (StatSoft/Inc., США) описательной статистики. Результаты представлены в виде средних значений и средних квадратических отклонений ($M \pm SD$) для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, в остальных случаях — медианы и интерквартильного интервала ($Me [Q1; Q3]$). В процессе статистической обработки данных применены методы описательной статистики, для сравнения двух

независимых групп — критерий Манна — Уитни. Для сравнения частот качественных признаков применялся критерий χ^2 . Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Большинство исследуемых параметров в сравниваемых группах не различались. Однако уровень ХС ЛПВП у пациентов с БДПК и в группе контроля был значимо выше, чем при РА и подагре ($p < 0,05$, табл. 1).

Кроме того, частота выявления АГ при подагре и РА была выше, чем при БДПК и в контрольной группе, и составляла соответственно 83,3% ($n=35$), 76,2% ($n=32$), 52,4% ($n=22$) и 40% ($n=17$) ($p < 0,05$). Уровень САД у пациентов с подагрой и РА также был выше, чем при БДПК и в контроле ($p < 0,05$).

Сывороточный уровень СРБ при БДПК и в контроле существенно не различался и был ниже, чем в группе подагры и РА. Его медиана составляла соответственно 3,8 [1,0; 12,4], 1,5 [0,8; 2,6], 8,5 [4,1; 12,9] и 8,6 [4,1; 20,6] мг/л ($p < 0,05$). Частота повышения уровня СРБ >5 мг/л при БДПК и среди здоровых добровольцев была значимо меньше, чем при РА ($p < 0,05$) и подагре ($p < 0,05$), но при этом СРБ ≥ 5 мг/л определялся почти у половины пациентов с БДПК ($n=18$, 43%) и только у 3 (7%) здоровых лиц ($p < 0,05$).

Кроме того, средний уровень креатинина и мочевой кислоты сыворотки был ожидаемо выше у пациентов с подагрой в сравнении с БДПК, РА и контролем ($p < 0,05$).

Подавляющее большинство пациентов с РЗ принимали те или иные противовоспалительные препараты. При БДПК чаще использовались НПВП, КЛХ, ГХ и метотрексат (МТ), при подагре — КЛХ и НПВП, при РА — МТ и другие БПВП (сульфасалазин, лефлуномид), реже — НПВП и ГК.

Пациенты с БДПК реже получали диуретики, чем больные РА и подагрой ($p < 0,05$), гипотензивная терапия при БДПК, РА и подагре использовалась чаще, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

По шкале АТР III число пациентов с высоким и очень высоким риском ССЗ при БДПК, подагре, РА и в контроле было сопоставимо и составляло соответственно 5 (12%), 7 (17%), 9 (21%) и 8 (19%) (табл. 2).

После перерасчета ССР по шкале RRS при БДПК в 6 случаях из 26 (62%) низкий риск был перекалифицирован на умеренный, в 4 из 11 (26%) — умеренный на высокий, а в 2 из 5 (12%) — высокий на очень высокий. При этом 3 (7,1%) пациента перешли из группы умеренного в группу низкого риска, в результате чего число пациентов с низким риском уменьшилось, с умеренным практически не изменилось, а с высоким и очень высоким суммарно увеличилось почти в 2 раза: с 5 (12%) до 9 (21%). Аналогично возросло число пациентов с высоким и очень высоким риском в группах сравнения: с 9 (21%) до 14 (33%) среди пациентов с РА и с 7 (12%) до 12 (29%) в группе подагры, тогда как в контроле их число осталось практически неизменным, сократившись с 8 (19%) до 7 (17%) (рис. 1).

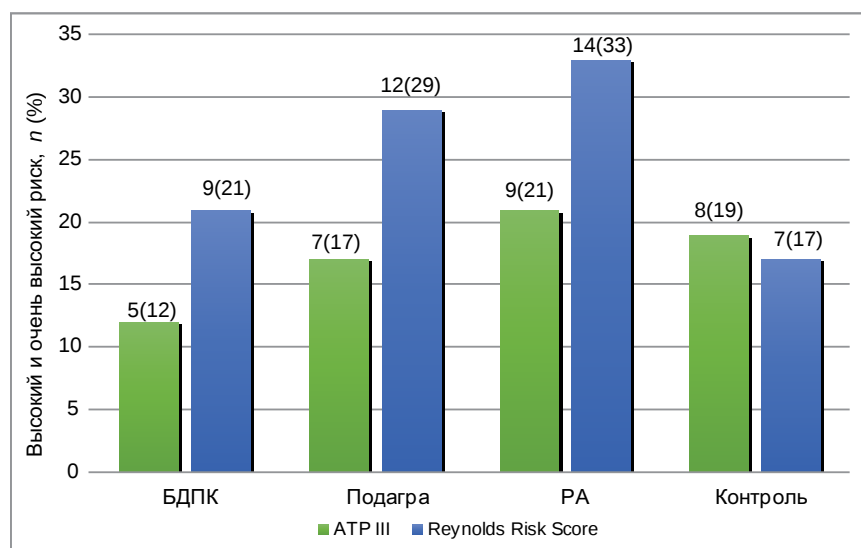


Рис. 1. Сравнение частоты высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска по шкалам АТР III и RRS у больных БДПК, РА, подагрой и в контрольной группе

Таблица 1. Характеристика больных

Параметры	БДПК (n=42)	Подагра (n=42)	РА (n=42)	Контроль (n=42)
Возраст, годы М±SD	54,8±11,6	54,8±11,6	54,8±11,6	54,8±11,6
Пол, мужчины/женщины, n (%)	10 (24)/32 (76)	10 (24)/32 (76)	10 (24)/32 (76)	10 (24)/32 (76)
Длительность заболевания, годы, Ме [25; 75 перцентили]	8,7 [3,7; 13,9]*	5,3 [3,1; 7,6]^	9,1 [2,4; 16,1]	–
Курение, n (%)	11 (26)	8 (19)	12 (29)	12 (29)
САД, мм рт. ст., М±SD	124±14***	144±26^^	138±17	127±16
Артериальная гипертензия, n (%)	22 (52)*/**	35 (83)^^	32 (76)^^^	17 (40)
ИМТ, кг/м², М±SD	29,4±7,6	27,7±5,9	27,4±6,8	26,9±5,3
ИМТ >25 кг/м², n (%)	27 (64)	28 (67)	25 (60)	23 (55)
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	6 (14)**/**	4 (10)^/^^	16 (38)	17 (40)
ХС, ммоль/л, М±SD	6,8±1,7	6,4±1,6	6,3±2,0	6,4±1,4
ХС >5,0 ммоль/л, n (%)	36 (86)	33 (79)	37 (88)	35 (85)
ХС ЛПВП, ммоль/л, М±SD	1,6±0,5***	1,3±0,3^^	1,3±0,4^^^	1,5±0,4
ХС ЛПВП <1,2 ммоль/л для женщин и <1,0 ммоль/л для мужчин, n (%)	7 (17)	10 (24)	14 (33)^^^	4 (10)
ХС ЛПНП, ммоль/л М±SD	4,3±1,4	4,3±1,5	4,6±1,8	4,5±1,3
ХС ЛПНП >2,5 ммоль/л, n (%)	39 (93)	39 (93)	38 (90)	35 (88)
СРБ, мг/л, Ме [25; 75 перцентили]	3,8 [1,0; 12,4]*/**	8,5 [4,1; 12,9]^	8,6 [4,1; 20,6]^^^	1,5 [0,8; 2,6]
СРБ >5 мг/л, n (%)	18 (43)*/**/**	29 (69)^^	27 (64)^^^	3 (7)
Мочевая кислота, мкмоль/л, М±SD	321,6±74,0***	563,1±154,0^/^^	266,7±111,9	313±71,4
Мочевая кислота >360 мкмоль/л, n (%)	10 (23,8)*	37 (88,1) ^/^^	10 (23,8)	9 (21,4)
Креатинин, мкмоль/л, М±SD	67,4±20,1*	98,1±29,7^	74,9±13,5	72,8±10,6
Статины, n (%)	9 (21)	3 (7)	5 (12)	8 (19)
Гипотензивные препараты, n (%)	14 (33)***	19 (41)^^	17 (41)^^^	6 (14)
Диуретики, n (%)	6 (14)*/**	15 (36)	16 (37)	–
НПВП, n (%)	15 (36)*/**	22 (52)^^	28 (67)^^^	3 (7)
Глюкокортикоиды, n (%)	–	6 (15)^	18 (43)	–
Базисные противовоспалительные препараты, n (%)	8 (19)**	–	35 (83)	–
Метотрексат, n (%)	8 (19)**	–	24 (58)	–
Колхицин, n (%)	10 (24)	4 (9,5)	–	–
Гидроксихлорохин, n (%)	9 (21)	–	–	–

Примечание. * – $p < 0,05$ между БДПК и подагрой, ** – $p < 0,05$ между БДПК и РА, *** – $p < 0,05$ между БДПК и группой контроля, ^ – $p < 0,05$ между подагрой и РА, ^^ – $p < 0,05$ между подагрой и контролем, ^^ – $p < 0,05$ между РА и контролем.

Из 35 (83%) пациентов, получавших БПВП, 58% принимали метотрексат (медиана дозы 20 [15; 27] мг/нед), 16% – лефлуномид (20 мг/сут), 9% – сульфасалазин (2000 мг/сут).

Таблица 2. Результаты оценки сердечно-сосудистого риска по шкалам ATP III и RRS, n (%)

Группа	Сердечно-сосудистый риск							
	низкий		умеренный		высокий		очень высокий	
	ATP III	RRS	ATP III	RRS	ATP III	RRS	ATP III	RRS
БДПК, n=42	26 (62)	23 (55)	11 (26)	10 (24)	5 (12)	7 (17)	0 (0)	2 (5)
Подагра, n=42	19 (45)	17 (40)	16 (38)	13 (31)	5 (12)	7 (17)	2 (5)	5 (12)
РА, n=42	25 (59)	18 (43)	8 (19)	10 (24)	8 (19)	10 (24)	1 (2)	4 (10)
Контроль n=42	23 (55)	27 (64)	11 (27)	8 (19)	4 (10)	6 (15)	4 (10)	1 (2)

Обсуждение

На сегодня унифицированных методов определения ССР у пациентов с РЗ не существует, поскольку большинство применяемых шкал разработано для использования в общей популяции, базируется на анализе традиционных факторов риска ССЗ и не предполагает их адаптации к применению у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями.

Наиболее часто прибегают к использованию шкалы SCORE [23], которая проста и позволяет эффективно оценивать 10-летний риск смерти от ССЗ, в том числе у пожилых пациентов [30]. Однако ее применение лимитировано

у пациентов моложе 40 лет, а при наличии ССЗ, СД как I, так и II типа, хронической болезни почек, а также при очень высоком АД (более 180 мм рт. ст.) или сывороточном уровне ХС >8 ммоль/л, даже при отсутствии других факторов, риск автоматически считается высоким или очень высоким. При этом нет возможности учесть влияние на ССР некоторых нарушений липидного спектра (например, снижения уровня ХС ЛПВП) и хронического воспаления, которое у пациентов с РЗ вносит существенный вклад в развитие ССЗ независимо от других факторов [13]. Потому шкала SCORE может не отражать реальный уровень риска, по крайней мере у части популяции. Альтернативой может быть использование ATP III [24], которая предполагает

определение уровня ХС ЛПНП и учитываетотягощенную наследственность по ССЗ, хотя также не включает определение воспалительных маркеров. Но, хотя во многих группах населения подтверждена адекватная оценка риска с использованием этой шкалы, ее точность ограничена в некоторых европейских и азиатских популяциях [31, 32]. Можно предположить, что использование универсальных шкал может быть недостаточно информативным у лиц с нетрадиционными факторами ССР, включая гиперурикемию при подагре и наличие хронического воспаления, характерного для многих РЗ.

Для пациентов с РА успешно используется шкала RRS, которая, будучи практически аналогичной по структуре с АТР III, включает обязательное определение СРБ как основного маркера воспаления [6]. При этом стоит учесть, что АТР III и RRS неравнозначны по включенным параметрам и прогнозируемым исходам [6, 24]. Хотя обе они оценивают риск сердечно-сосудистой патологии, связанной с развитием атеросклероза, АТР III используется для оценки риска ИБС, а RRS этим не ограничивается и включает такие факторы, как нефатальные инфаркт и инсульт, операции по реваскуляризации миокарда и смерть от ССЗ. То есть шкалу RRS следует рассматривать как более универсальную.

Опыт использования шкалы RRS для пациентов с микрокристаллическими артритам на сегодня отсутствует. Однако подагру и БДПК наравне с РА следует рассматривать как болезни, сопровождающиеся хроническим воспалением [33]. Не исключено, что для оценки ССР у таких больных шкала RRS может быть более надежным инструментом.

Известно, что развитие приступов артрита при БДПК, как и при подагре, связано с иммунным воспалительным процессом, который характеризуется последовательной активацией Toll-подобных рецепторов, NALP3 инфламмосомы, каспазы-1 и последующим синтезом активной формы интерлейкина (ИЛ)-1 β [34]. Эти процессы предопределяют возможность существования при БДПК хронического субклинического воспаления, что может влиять на риск развития и прогрессирования атеросклероза [35, 36], а также на исходы, связанные с ССЗ. По мере того как накапливаются сведения о связи воспаления с риском ССЗ, активно обсуждается влияние различных противовоспалительных препаратов на ССР у пациентов с РЗ [37]. По некоторым данным, при подагре применение противовоспалительного препарата первой линии КЛХ способствует значительному снижению риска ССЗ [38, 39]. В недавнем исследовании J.-C. Tardif и соавт. [40], проведенном среди пациентов, перенесших инфаркт миокарда, было продемонстрировано, что прием низких доз КЛХ в течение длительного времени (средний срок наблюдения составил 22,5 мес.) снижал риск сердечно-сосудистых событий и осложнений по сравнению с плацебо (отношение рисков (ОР) 0,77; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,61–0,96, $p=0,02$). Возможно, это может быть даже в большей степени актуально для пациентов с БДПК и подагрой. И если для подагры кардиопротективный эффект КЛХ показан в нескольких довольно крупных проспективных работах [39, 41], то при БДПК подобные исследования не проводились.

Аналогичные эффекты рассматриваются и для БПВП, включая ГИБП [42]. В частности, было показано, что применение МТ у пациентов с РА может влиять на развитие атеросклероза. В работе Н.-J. Kim и соавт. толщина комплекса

интима-медиа (КИМ) сонных артерий была достоверно меньше у пациентов, получавших МТ, нежели в контрольной группе ($p<0,05$) [43]. По данным R. D. Vecchis и соавт., которые в метаанализе 7 обсервационных исследований анализировали риск основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (впервые возникшей стенокардии, острого коронарного синдрома, необходимость чрескожного или хирургического вмешательства, коронарной реваскуляризации, инсульта и сердечно-сосудистой смерти) у пациентов с ПсА и РА, отмечалось его снижение на фоне лечения МТ не менее года в сравнении с пациентами без терапии, отношение шансов (ОШ) составило 0,73 (95% ДИ 0,70; 0,77, $p<0,001$) [44].

Тем не менее реализация кардиопротективного эффекта противовоспалительных препаратов зависит в первую очередь от наличия воспаления как такового. Так, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CIRT [45], включившем 4786 пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе, ИБС, а также СД и метаболическим синдромом, сравнивались результаты применения МТ, назначаемого в дозе 15 мг в неделю, и плацебо. МТ никак не влиял на сердечно-сосудистые исходы (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или сердечно-сосудистую смерть). Детальный анализ показал, что прием МТ не был ассоциирован с более низким уровнем ИЛ-1 β , ИЛ-6 и СРБ в сравнении с плацебо, однако при этом сывороточный уровень СРБ исходно был крайне низким: медиана составила 1,53 [0,78; 3,59] мг/л для МТ и 1,50 [0,70; 3,29] мг/л для плацебо. По нашим результатам, сопоставимый уровень СРБ сыворотки 1,5 [0,8; 2,6] мг/л был в контрольной группе. Возможно, что кардиопротективный эффект МТ в исследовании CIRT не был реализован ввиду исходно низкой выраженности воспаления, а следовательно, и отсутствия точки приложения для препарата.

Наравне с КЛХ МТ может успешно применяться в качестве противовоспалительной терапии и при БДПК [46]. При этом исследования, в которых изучалась возможность применения препарата для пациентов с БДПК, единичны, и его влияние на сердечно-сосудистые исходы у них не изучено, хотя такие работы для этой категории пациентов представляются актуальными.

Так, в настоящем исследовании частота повышения уровня СРБ сыворотки при БДПК (43%) была существенно выше, чем в контрольной группе (7%). Эти данные согласуются результатами, полученными нами ранее на выборке из 113 пациентов с БДПК, у которых ССР оценивался по шкале SCORE. Уровень СРБ был повышен у 37% из этих пациентов [22].

Можно предположить, что без проведения соответствующей терапии уровень СРБ и частота его повышения могли бы быть еще более значительными, учитывая, что все пациенты с БДПК и более половины пациентов с подагрой в нашем исследовании были вынуждены практически постоянно принимать те или иные противовоспалительные препараты.

Наши результаты показали, что БДПК ассоциирована и с довольно высокой частотой традиционных факторов риска ССЗ, в том числе входящих в используемые шкалы, что подтверждает полученные нами ранее данные [22]. Но в настоящей работе мы впервые сравнили частоту выявления этих факторов при БДПК и других РЗ, которая в целом оказалась сопоставимой. В то же время АГ

среди пациентов с подагрой и РА встречалась чаще, чем при БДПК ($p < 0,05$) и в группе контроля ($p < 0,05$). Уровень САД также был выше у больных подагрой ($p < 0,05$) и РА ($p < 0,05$), несмотря на то что частота применения гипотензивных препаратов у них сопоставима с группой БДПК ($p > 0,05$) и выше, чем в контроле ($p < 0,05$). Более высокий уровень ХС ЛПВП у пациентов с БДПК и в контрольной группе может быть обусловлен более частым использованием статинов.

Зависимость частоты ССЗ (инфаркта миокарда, стенокардии, сердечной недостаточности, инсульта и заболеваний периферических артерий) от наличия традиционных факторов ССР у больных РА была проанализирована в метаанализе, включившем 10 исследований [47]. Показано, что наличие АГ повышало риск инфаркта миокарда на 84% (ОР 1,84; 95% ДИ 1,38; 2,46), при этом риск сочетания различных ССЗ возрастал в два раза. Практически в 2 раза повышал риск ССЗ СД (ОР 1,94, 95% ДИ 1,58; 2,30) и почти на 50% — курение.

Сопоставимые с РА результаты были получены и для подагры. Так, по данным В. Г. Барсковой и соавт. [48], при определении ССР по Фрамингемской шкале у 68 больных подагрой, средний возраст которых составил $51,1 \pm 8,3$ года, риск развития ССЗ был высоким более чем у половины пациентов (53%, $n=36$), подавляющее большинство из них имели сочетание нескольких традиционных факторов риска. Не исключено, что при БДПК этот риск также может быть повышен.

Полученный результат, свидетельствующий о сопоставимом числе пациентов с высоким и очень высоким риском при использовании шкалы АТР III и RRS, не должен вводить в заблуждение. Он может быть связан, как уже было сказано ранее, с более частым приемом статинов пациентами с БДПК, что оказало свое влияние на показатели липидного обмена. Также пациенты с РЗ достоверно чаще принимали гипотензивные препараты, а сывороточный уровень СРБ оценивался на фоне противовоспалительной терапии и, вероятно, был бы существенно выше без нее.

Наконец, несмотря на то что оценка ССР по шкале RRS у пациентов с микрокристаллическими артритам более объективна и подобные же результаты ранее были получены в других работах для РА, ни одна из существующих на сегодня шкал не способна оценить ССР в полной мере. Это обусловлено тем, что при каждой нозологии могут иметь место другие факторы риска, влияние которых нами не анализировалось, например гиперурикемия при

подагре, АГ при РА или гипомagneмизм, которая может быть ассоциирована с БДПК [49–51].

Важнейшим итогом нашей работы явилось изменение результатов оценки ССР после включения в анализ одного из основных маркеров воспаления — СРБ во всех представленных группах, за исключением группы контроля, которая, в отличие от всех остальных, характеризовалась изначально низким уровнем воспаления.

Эти данные сходны с результатами, полученными ранее при РА. Е. В. Герасимовой и соавт. было показано, что использование шкалы RRS дает возможность точнее определять риск развития ССЗ по сравнению с АТР III. Так, замена АТР III на RRS позволила переклассифицировать риск развития ССЗ у 17% женщин и 44% мужчин с РА, в результате число больных РА с низким риском развития ССЗ уменьшилось, с умеренным — увеличилось в 2 раза, а с высоким — сохранилось [6]. По нашим данным, среди пациентов с БДПК риск был переклассифицирован на более высокий по сравнению с исходным суммарно в 29% случаев, при РА — в 36% и при подагре — в 24%.

Таким образом, независимо от используемой шкалы ССР у пациентов с БДПК достаточно высок и значимо не отличается от такового при подагре и РА. Частота повышения уровня СРБ при БДПК существенно выше в сравнении со здоровыми добровольцами, в связи чем можно предположить, что применение шкалы RRS, включающей определение уровня СРБ сыворотки крови, у пациентов с микрокристаллическими артритами, как и при РА, может быть более объективным и универсальным методом оценки риска ССЗ.

Работа выполнена в рамках фундаментальной научной тематики: «Разработка методов комплексной терапии заболеваний костно-мышечной системы» № АААА-А19-119021190150-6.

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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. OECD. Health at a Glance 2011: OECD Indicators. OECD Publishing. 2011:28. DOI:10.1787/health_glance-2011-en
2. Scarborough P., Wickramasinghe K., Bhatnagar P., Rayner M. Trends in coronary heart disease 1961–2011. British Heart Foundation: London. 2011:9–30.
3. Liao K.P. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. Trends Cardiovasc Med. 2017;27(2):136–140. DOI: 10.1016/j.tcm.2016.07.006
4. Perez-Ruiz F., Martínez-Indart L., Carmona L., et al. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. Ann Rheum Dis. 2014;73(1):177–182. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202421
5. Hall A.J., Stubbs B., Mamas M.A., et al. Association between osteoarthritis and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2016;23(9):938–946. DOI: 10.1177/2047487315610663
6. Герасимова Е.В., Попкова Т.В., Новикова Д.С. и др. Десятилетний риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ревматоидным артритом. Терапевтический архив. 2011;83(5):14–19. [Gerasimova E.V., Popkova T.V., Novikova D.S., et al. 10-year risk of cardiovascular complications in patients with rheumatoid arthritis. Terapevticheskii Arkhiv = Therapeutic archive. 2011;83(5):14–19 (In Russ.)].
7. Crowson C.S., Rollefstad S., Ik Dahl E., et al. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. A Trans-Atlantic Cardiovascular Consortium for Rheumatoid Arthritis (ATACC-RA) Ann Rheum Dis. 2018;77(1):48–54. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211735
8. Gómez-Vaquero C., Robustillo M., Narváez J., et al. Assessment of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: impact of the new EULAR recommendations on the score cardiovascular risk index.

- Clin Rheumatol. 2012 Jan;31(1):35–39. DOI: 10.1007/s10067-011-1774-6
9. Елисеев М.С., Денисов И.С., Маркелова Е.И. и др. Независимые факторы риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с подагрой: результаты 7-летнего проспективного исследования. Терапевтический архив 2017;05:10–19. [Eliseev M.S., Denisov I.S., Markelova E.I., et al. Independent risk factors for severe cardiovascular events in male patients with gout: results of a 7-year prospective study. *Terapevticheskiy Arkhiv* = Therapeutic archive. 2017;05:10–19 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh201789510-19
 10. Zhang J., Chen L., Delzell E. The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1301–1308. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204715
 11. Del Rincon I., Polak J.F., O'Leary D.H., et al. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1118–1123. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-205058
 12. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Новиков А.А. и др. Роль системного воспаления в развитии сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2009;3:61. [Popkova T.V., Novikova D.S., Novikov A.A., et al. The role of systemic inflammation in the development of cardiovascular complications in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* = Scientific and practical rheumatology. 2009;3:61 (In Russ.)].
 13. Ridker P.M. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol*. 49(21):2129–2138.
 14. Клюквина Н.Г., Баранов Е.Л., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. C-реактивный белок при системной красной волчанке у мужчин: связь с тромботическими осложнениями. Клиническая медицина. 1997;8:24. [Klyukvina N.G., Baranov Ye.L., Alexandrova E.N., Nasonov E.L. C-reactive protein in systemic lupus erythematosus in men: association with thrombotic complications. *Klinicheskaya meditsina* = Clinical medicine. 1997;8:24 (In Russ.)].
 15. Nurmohamed M.T., Heslinga M., Kitas G.D. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(12):693–704. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.112
 16. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные факторы риска при ревматических заболеваниях: связь с воспалением. *Consilium Medicum*. 2010;12(2):112–118. [Popkova T.V., Novikova D.S., Nasonov E.L. Cardiovascular risk factors in rheumatic diseases: link with inflammation. *Consilium Medicum*. 2010;12(2):112–118 (In Russ.)].
 17. Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., Piñeiro A., Garcia-Porrúa C., Testa A., Llorca J. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(7):1219–1223. PMID: 15996055
 18. Барскова В.Г., Ильина А.Е., Семенова Л.А. и др. Пирофосфатная артропатия ревматологический синдром «айсберга»: время для переоценки значения в патологии суставов. Современная ревматология. 2010;4(2):5–10. [Barskova V.G., Ilyina A.E., Semenova L.A., et al. Pyrophosphate arthropathy is a rheumatological iceberg syndrome: time to reassess its importance in joint diseases. *Sovremennaya revmatologiya* = Modern Rheumatology. 2010;4(2):5–10 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2010-595
 19. Schlee S., Bollheimer L.C., Bertsch T., et al. Crystal arthritides – gout and calcium pyrophosphate arthritis. *Zeitschrift Für Gerontologie Und Geriatrie*. 2017;51(4):453–460. DOI: 10.1007/s00391-017-1197-3
 20. Salaffi F., De Angelis R., Grassi W.; MARCHE Pain Prevalence; Investigation Group (MAPPING) study. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(6):819–828. PMID: 16396700
 21. Richette P., Bardin T., Doherty M. An update on the epidemiology of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Rheumatology*. 2009;48(7):711–715. DOI: 10.1093/rheumatology/kep081
 22. Елисеев М.С., Желябина О.В., Чикина М.Н., Новикова А.М. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):545–552. [Eliseev M.S., Zhelyabina O.V., Chikina M.N., Novikova A.M. Cardiovascular risk factors in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(5):545–552 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-545-552
 23. Perk J., De Backer G., Gohlke H., et al. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) *G Ital Cardiol (Rome)*. 2013;14(5):328–392. DOI: 10.1714/1264.13964
 24. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–2497. DOI: 10.1001/jama.285.19.2486
 25. Ridker P.M., Paynter N.P., Rifai N., Gaziano J.M., Cook N.R. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation*. 2008;118(22):2243–2251. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.814251
 26. Hollander J.L., Jessar R.A., McCarty D.J. Synovial analysis: an aid in arthritis diagnosis. *Bulletin on the Rheumatic Diseases*. 1961;12:263–254. PMID: 13908387
 27. Kay J., Upchurch K.S. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51 Suppl 6:vi5–vi9. DOI: 10.1093/rheumatology/kes279
 28. Neogi T., Jansen T.L., Dalbeth N., et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative [published correction appears in *Ann Rheum Dis*. 2016;75(2):473]. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(10):1789–1798. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208237
 29. Di Lullo L., House A., Gorini A., Santoboni A., Russo D., Ronco C. Chronic kidney disease and cardiovascular complications. *Heart Fail Rev*. 2015;20(3):259–272. DOI: 10.1007/s10741-014-9460-9
 30. Kayıkçıoğlu M. Yaşlı hastalarda kardiyovasküler risk hesaplaması [Calculation of cardiovascular risk in elderly patients]. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2017;45(Suppl 5):22–24. DOI: 10.5543/tkda.2017.33803
 31. D'Agostino R.B. Sr, Grundy S., Sullivan L.M., Wilson P. CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 2001;286(2):180–187. DOI: 10.1001/jama.286.2.180
 32. Brindle P., Beswick A., Fahey T., Ebrahim S. Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Heart*. 2006;92(12):1752–1759. DOI: 10.1136/hrt.2006.087932
 33. Beck C., Morbach H., Richl P., et al. How can calcium pyrophosphate crystals induce inflammation in hypophosphatasia or chronic inflammatory joint diseases? *Rheumatol Int*. 2009;29(3):229–238. DOI: 10.1007/s00296-008-0710-9
 34. Martinon F., Pétrilli V., Mayor A., et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440(7081):237–241. DOI: 10.1038/nature04516
 35. Насонов Е.Л., Елисеев М.С. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология.

- 2016;54(1):60–77. [Nasonov E.L., Eliseev M.S. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(1):60–77 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
36. Dalbeth N.H.D. Pathophysiology of crystal-induced arthritis. In: Wortmann R.L.Sh.J., Becker M.A., Ryan L.M. (eds). Crystal-Induced Arthropathies: Gout, Pseudogout, and Apatite-Associated Syndromes. Taylor & Francis Group, New York, 2006. P. 239.
 37. Golia E., Limongelli G., Natale F., et al. Inflammation and cardiovascular disease: from pathogenesis to therapeutic target. Curr Atheroscler Rep. 2014;16(9):435. DOI: 10.1007/s11883-014-0435-z
 38. Crittenden D.B., Lehmann R.A., Schneck L., et al. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout. J Rheumatol. 2012;39:1458–1464. DOI: 10.3899/jrheum.111533
 39. Nidorf S., Eikelboom J., Budgeon C., et al. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol. 2013;61:404–410. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.10.027
 40. Tardif J.-C., Simon Kouz S., Waters D., et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine After Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2019;381(26):2497–2505. DOI: 10.1056/NEJMoa1912388
 41. Kajikawa M., Higashi Y., Tomiyama H., et al. Effect of short-term colchicine treatment on endothelial function in patients with coronary artery disease. Int J Cardiol. 2019;281:35–39. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.01.054
 42. Day A.L., Singh J.A. Cardiovascular Disease Risk in Older Adults and Elderly Patients with Rheumatoid Arthritis: What Role Can Disease-Modifying Antirheumatic Drugs Play in Cardiovascular Risk Reduction? Drugs Aging. 2019;36(6):493–510. DOI: 10.1007/s40266-019-00653-0
 43. Kim H.J., Kim M.J., Lee C.K., Hong Y.H. Effects of Methotrexate on Carotid Intima-media Thickness in Patients with Rheumatoid Arthritis. J Korean Med Sci. 2015;30(11):1589–1596. DOI: 10.3346/jkms.2015.30.11.1589
 44. De Vecchis R., Baldi C., Palmisani L. Protective effects of methotrexate against ischemic cardiovascular disorders in patients treated for rheumatoid arthritis or psoriasis: novel therapeutic insights coming from a meta-analysis of the literature data. Anatol J Cardiol. 2016;16(1):2–9. DOI: 10.5152/akd.2015.6136
 45. Ridker P.M., Everett B.M., Pradhan A., et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. N Engl J Med. 2019;380(8):752–762. DOI: 10.1056/NEJMoa1809798
 46. Елисеев М.С., Владимиров С.А., Насонов Е.Л. Применение метотрексата у больных с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):196–201. [Eliseev M.S., Vladimirov S.A., Nasonov E.L. Use of methotrexate in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(2):196–201 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-196-201
 47. Baghdadi L.R., Woodman R.J., Shanahan E.M., Mangoni A.A. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015;10(2):e0117952. DOI: 10.1371/journal.pone.0117952
 48. Барскова В.Г., Ильиных Е.В., Елисеев М.С. и др. Кардиоваскулярный риск у больных подагрой. Ожирение и метаболизм. 2006;3(3):40–44. [Barskova V.G., Il'inykh E.V., Eliseev M.S., et al. Cardiovascular risk in patients with gout. Ozhireniye i metabolism = Obesity and metabolism. 2006;3(3):40–44 (In Russ.)]. DOI: 10.14341/2071-8713-5263.
 49. Capuano V., Marchese F., Capuano R., et al. Hyperuricemia as an independent risk factor for major cardiovascular events: a 10-year cohort study from Southern Italy. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2017;18(3):159–164. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000347
 50. Mochizuki T., Ikari K., Yano K., Okazaki K. Five-year incidence of common comorbidities, such as hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, cardiovascular disease, cerebrovascular disease and cancer, in older Japanese patients with rheumatoid arthritis. Geriatr Gerontol Int. 2019;19(7):577–581. DOI: 10.1111/ggi.13664
 51. Joshi A., Siva C. Magnesium disorders can cause calcium pyrophosphate deposition disease: A case report and literature review. Eur J Rheumatol. 2018;5(1):53–57. DOI: 10.5152/eur-jrheum.2017.16116

Елисеев М.С. <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>

Новикова А.М. <https://orcid.org/0000-0002-3667-722X>

Желябина О.В. <https://orcid.org/0000-0002-5394-7869>

Герасимова Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-5815-561X>

Ильиных Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-6354-7244>

Попкова Т.В. <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>

Паневин Т.С. <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>

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

Современная терапия интерстициальных пневмоний, ассоциированных с системной склеродермией

Л.П. Ананьева

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

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology,
115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe highway, 34A

Контакты: Ананьева
Лидия Петровна;
lpna@yandex.ru

Corresponding author:
Lidia P. Ananieva;
lpna@yandex.ru

Поступила: 30.06.2020



Ананьева Лидия Петровна,
д.м.н., профессор, зав. лабораторией
микроциркуляции и воспаления ФГБНУ
«Научно-исследовательский институт ревматологии
им. В.А. Насоновой»

В последние годы был достигнут значительный прогресс в лечении тяжелых проявлений системной склеродермии (ССД), таких как феномен Рейно, почечный криз, легочная артериальная гипертензия, что привело к повышению выживаемости и качества жизни. В то же время алгоритмы лечения интерстициального поражения легких при ССД пока не разработаны. В обзоре представлена характеристика эффективности препаратов с различными механизмами действия, включая иммуносупрессивные (циклофосфамид, микофенолата мофетил и др.) и высокодозную химиотерапию с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Отдельно рассмотрены новые препараты с антифиброзной активностью, в том числе недавно зарегистрированный в России для лечения интерстициальных заболеваний легких при ССД препарат нинтеданиб, перспективы применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) (ритуксимаб, тоцилизумаб и др.), и трансплантации легких.

Ключевые слова: системная склеродермия, интерстициальные пневмонии, иммуносупрессанты, антифиброзные препараты, ритуксимаб, тоцилизумаб

Для цитирования: Ананьева Л.П. Современная терапия интерстициальных пневмоний, ассоциированных с системной склеродермией. Научно-практическая ревматология. 2020;58(5):520–531.

CURRENT THERAPY OF INTERSTITIAL PNEUMONIA ASSOCIATED WITH SYSTEMIC SCLERODERMA

Lidia P. Ananieva

A significant progress has been made in recent years in management of severe systemic scleroderma (SSD) manifestations, such as Raynaud's phenomenon, renal crisis, and pulmonary arterial hypertension, subsequently improving survival and quality of life. At the same time, treatment algorithms for interstitial lung damage in SSD have not yet been developed. The review provides relevant information on therapeutic efficacy of drugs with various mechanisms of action, including immunosuppressive drugs (cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, etc.), and high-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation. New drugs with antifibrotic activity, including recently marketed in Russia nintedanib for treatment of interstitial lung diseases in SSD, as well as perspectives for potential use of biologics (rituximab, tocilizumab, etc.), and lung transplantation are considered separately.

For citation: Ananieva L.P. Current therapy of interstitial pneumonia associated with systemic scleroderma. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice 2020;58(5):520–531 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-520-531

Системная склеродермия (ССД) — иммуновоспалительное ревматическое заболевание, при котором в результате каскада микрососудистых и иммунологических ответных

реакций на повреждающие воздействия окружающей среды у лиц с генетической предрасположенностью развивается фиброз кожи и внутренних органов [1, 2]. Вследствие

недостаточной изученности сложного патогенеза заболевания и клинической гетерогенности ведение пациентов носит комплексный характер и строится с учетом доминирующего клинико-патогенетического фенотипа (диффузная форма, интерстициальное поражение легких, легочная артериальная гипертензия и др.). В широком смысле ведение больных ССД включает раннюю диагностику, своевременное выявление поражения внутренних органов, определение групп пациентов, подверженных риску прогрессирования и имеющих плохой прогноз. В настоящее время ведущее место в лечении ССД занимают фармакологические препараты. В 2017 г. были опубликованы новые рекомендации по фармакотерапии ССД ACR/EULAR [3]. Как и в первой версии от 2009 г., эти рекомендации сгруппированы по системам органов и наиболее значимым клиническим синдромам. В новых рекомендациях появились важные дополнения, расширился арсенал воздействий и повысился уровень доказательности. Так, увеличился спектр вазоактивных препаратов для лечения феномена Рейно, ишемических язв и легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), впервые включена аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). В 2016 г. также были опубликованы более детальные и подробные рекомендации Британской ассоциации ревматологов и специалистов здравоохранения в области ревматологии [4], а в 2017 г. обновлены и отечественные Клинические рекомендации по ревматологии, которые были подготовлены с учетом последних международных рекомендаций [5]. В 2016–2017 гг. большая группа экспертов обсудила и представила свой консенсус по основным алгоритмам лечения ССД [6]. Уже после выхода упомянутых обновленных рекомендаций появились результаты закончившихся клинических испытаний по иммуносупрессивной терапии, а также новые данные по применению антифибротических агентов при ССД. В настоящее время для лечения разных проявлений ССД используется широкий спектр лекарственных средств, однако в большинстве случаев они не имеют достаточной доказательной базы и одобренных прямых показаний для применения при этом заболевании [2]. Эффективных методов лечения, оказывающих достоверное влияние на прогрессирование болезни, очень мало.

Поражения легких при ССД — интерстициальные пневмонии и ЛАГ — встречаются часто и являются основной причиной смерти [7, 8]. Данный обзор посвящен современной терапии интерстициального поражения легких при ССД.

Поражение паренхимы легких относится к типичным проявлениям заболевания и выявляется примерно в 80% случаев. При ССД встречаются все известные морфологические типы интерстициальных пневмоний, объединенных названием «интерстициальные заболевания легких» (ИЗЛ). Термин ИЗЛ широко используется для описания разнородной группы болезней, которые объединены на основании общности клинических проявлений и тех изменений, которые могут быть обнаружены при использовании инструментальных методов диагностики, но имеют морфологические особенности, позволяющие разделять их на нозологические единицы. Интерстициальные пневмонии объединяют в группу ИЗЛ, ассоциированных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), в частности ИЗЛ, ассоциированные с ССД (ИЗЛ-ССД). Поскольку в клинической практике морфологический вариант поражения паренхимы легких при ССД чаще

всего не верифицируется, в данном обзоре ИЗЛ-ССД рассматриваются в целом, без учета морфологического варианта пневмонии. Общепринятый алгоритм лечения ИЗЛ, ассоциированного с ССД, не разработан, поэтому выбор терапии на практике широко варьирует.

При лечении различных проявлений ССД, включая ИЗЛ, широко используются **глюкокортикоиды (ГК)**, несмотря на отсутствие современной доказательной базы. В реальной практике ГК нередко назначаются как препараты первой линии сразу после установления диагноза ССД, особенно при диффузной форме болезни и выраженном поражении кожи и опорно-двигательного аппарата. Если в результате последующего углубленного обследования выявляется ИЗЛ, пациенту добавляют иммуносупрессанты на фоне продолжения приема ГК. Данные недавнего online-опроса (включившего 445 ревматологов и пульмонологов из 7 стран) показали, что почти половина респондентов применяла ГК при ИЗЛ-ССД как препараты первой линии, а выбор препаратов второй и третьей линий охватывал весь известный спектр иммуносупрессантов. При этом **циклофосфан (ЦФ)** и **микофенолата мофетил (МФ)** как препараты первой линии назначались только в 12 и 11% случаев соответственно [9]. Многолетний опыт длительной монотерапии малыми дозами ГК (≤ 10 мг/сут преднизолон) показал, что ИЗЛ прогрессирующего течения редко стабилизируется при таком лечении, а в отношении более высоких доз данные противоречивы. Не выявлено достоверной связи между улучшением показателей легочной функции и применением высоких доз ГК. Протоколы большинства современных рандомизированных клинических испытаний (РКИ) новых лекарственных препаратов допускают прием малых доз ГК (не более 10 мг в сутки в пересчете на преднизолон). У больных ССД дозировка ГК зависит в основном от клинических проявлений, связанных с высокой воспалительной активностью (поражение кожи, серозит, миозит, кардит, рефрактерный синовит и/или теносиновит). Важно учитывать, что у пациентов с ССД прием ГК ассоциируется с более высоким риском острого повреждения почек по сравнению с больными, не получавшими ГК. Особенно это относится к пациентам, принимавшим более 15 мг ГК (в пересчете на преднизолон) в сутки. Склеродермический почечный криз, или «острая склеродермическая почка», остается прогностически неблагоприятным осложнением ССД, при развитии которого летальность достигает 40–50% [10]. В связи с возможностью провоцирования склеродермического почечного криза больным с факторами риска развития этого осложнения не рекомендуется назначение ГК в дозе более 15 мг/сут в пересчете на преднизолон, как и других потенциально нефротоксических препаратов, в частности Д-пенициллина и циклоспорина А [3].

Иммуносупрессивная терапия до последнего времени играла центральную роль в лечении ИЗЛ-ССД [6, 11]. Иммуносупрессанты назначают больным с выраженными и распространенными признаками поражения паренхимы легких по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) и/или при наличии ИЗЛ со снижением легочной функции и клинически значимой симптоматикой. Наиболее часто применяемые иммуносупрессивные препараты: ЦФ, ММФ, азатиоприн (АЗА), метотрексат (МТ), циклоспорин А (ЦсА) [11].

Циклофосфан (ЦсА) рекомендован в качестве препарата первой линии во всех современных рекомендациях в связи с высоким уровнем доказательности. Эта рекомендация обоснована большим предшествующим опытом и двумя плацебо-контролируемыми РКИ, показавшими скромное, но достоверное улучшение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) после лечения ЦФ по сравнению с плацебо [12, 13]. При включении в эти исследования пациенты продолжали получать низкие дозы ГК, назначенные им ранее. В первом РКИ ($n=45$) пациенты основной группы в течение первых 6 мес. получали ЦФ внутривенно (600 мг/м^2 в месяц), в последующие 6 мес. — АЗА ($2,5 \text{ мг/кг}$ в день). В этой группе было отмечено увеличение ФЖЕЛ в среднем на 2,4% от должной, тогда как в группе плацебо было отмечено снижение ФЖЕЛ на 3%, при этом различия не достигали статистической значимости ($p=0,08$). Во втором РКИ ($n=158$), получившем название SLSI (Scleroderma Lung Study I), пациентам основной группы ЦФ назначался в таблетках из расчета 1–2 мг/кг/в день в течение 12 мес. В конце исследования плацебо-скорригированное среднее улучшение ФЖЕЛ и общей емкости легких составило 2,5% (95%-ный доверительный интервал, ДИ, 0,3–4,8%) и 4,1% (95% ДИ 0,5–7,7%) соответственно ($p=0,03$ для обоих показателей). В основной группе улучшились также счет одышки и качество жизни. В обоих цитируемых исследованиях достоверной динамики диффузионной способности легких (ДСЛ) не было отмечено. Продолжение наблюдения за пациентами из исследования SLSI в открытой фазе показало, что пролонгация эффекта (улучшение ФЖЕЛ) наблюдалась еще 6 мес. после отмены ЦФ, и максимум улучшения ФЖЕЛ был отмечен через 18 мес. после его назначения. При этом среднее различие по ФЖЕЛ с группой плацебо составило 4,16% от должного, $p=0,01$ [14]. Но этот эффект исчезал через год после прекращения лечения ЦФ. Субанализ результатов обоих РКИ показал, что более выраженное поражение кожи и более значительный фиброз легких по данным КТВР оказались независимыми предикторами ответа на терапию ЦФ [15]. Учитывая результаты РКИ и тот факт, что влияние ЦФ было связано в основном с торможением прогрессирования ИЗЛ, эксперты рекомендовали «иметь в виду терапию ЦФ» в первую очередь у пациентов с прогрессирующим течением процесса в легких [16]. Стабилизирующий эффект лечения ЦФ на ФЖЕЛ и другие респираторные функции подтверждается и более поздним ретроспективным исследованием, в котором было показано, что длительность заболевания, распространенность ИЗЛ и пропорция «матового стекла», а также исходный уровень ДСЛ не влияли на эффект лечения (ежемесячное пульсовое введение в течение года) [17]. В одной из последних работ пациенты, получавшие ЦФ в разных РКИ, были объединены в совокупную группу из 148 больных для субанализа терапии ЦФ. Этот субанализ убедительно показал, что позитивный эффект ЦФ, достигнутый во время лечения, не сохраняется после его прекращения, что свидетельствует о необходимости продолжения терапии. Кроме того, на фоне лечения ЦФ отмечено высокое число неблагоприятных реакций (НР) [18]. Длительность курса лечения ЦФ определяется его эффективностью и переносимостью и может варьировать от 6–12 мес. до нескольких лет. Использование ЦФ ограничивается его токсичностью. Введение ЦФ в больших дозах ($600\text{--}750 \text{ мг/м}^2$) в болюсном режиме может оказывать кардиотоксическое действие, особенно у больных

пожилого возраста. Этот эффект наиболее выражен в течение 4–6 дней после введения ЦФ. Терапия ЦФ ассоциируется с повышением риска инфекционных осложнений, гипопункции половых желез и развития злокачественных опухолей [19]. Но частота развития угрожающих жизни или необратимых НР у пациентов с ССД незначительна. После окончания курса лечения ЦФ, а также в случае его неэффективности или непереносимости возможно применение других иммуносупрессивных препаратов.

Микофенолата мофетил (ММФ) — производное микофеноловой кислоты, которое тормозит метаболические пути реализации функций лимфоцитов. Проспективные и ретроспективные исследования продемонстрировали, что ММФ эффективен при ССД, так как приводит к улучшению или стабилизации функций легких [20]. В ретроспективных исследованиях показано увеличение 5-летней выживаемости на фоне приема ММФ. Препарат назначают по 1 г/сут, увеличивая дозу до 2–3 г/сут (в два приема) в случае хорошей переносимости. В 2016 г. были опубликованы результаты исследования SLSII (Scleroderma Lung Study II, $n=142$), в котором напрямую сравнивали ЦФ (в таблетках в течение 12 мес., затем плацебо 12 мес.) и ММФ (в таблетках 2–3 г в сутки в течение 24 мес.) у больных ИЗЛ-ССД. В этом РКИ было отмечено достоверное увеличение ФЖЕЛ, уменьшение выраженности одышки и уплотнения кожи в обеих группах без существенных различий между ними. В то же время НЛР (включая лейкопению и тромбоцитопению) и прекращение лечения из-за НЛР при использовании ММФ отмечались достоверно реже [21]. При общей неплохой переносимости в ряде случаев прием ММФ ассоциируется с желудочно-кишечными расстройствами, миелосупрессией и повышением риска инфекций. Следует отметить, что последние рекомендации по лечению ССД были сформулированы до публикации результатов исследования SLSII, поэтому ММФ пока не включен в список препаратов, рекомендованных EULAR для лечения ИЗЛ-ССД. Однако высокий уровень доказательности эффективности и хорошее соотношение «польза/риск» позволяют назначать ММФ как препарат первой линии при ИЗЛ-ССД, а также использовать его в качестве поддерживающей терапии после лечения ЦФ.

Другие иммуносупрессивные препараты (АЗА, циклоsporин А, гидроксихлорохин, метотрексат) имеют слабую доказательную базу. По данным неконтролируемых испытаний, при использовании АЗА в дозе 100 мг/сут в сочетании с ГК в течение 12–18 мес. отмечалась стабилизация ФЖЕЛ с некоторой тенденцией к ее нарастанию. Прием ЦсА при ССД, особенно в дозах, равных или превышающих 3 мг/кг в сутки, вызывал развитие НЛР более чем у половины пациентов. В то же время при длительной (от 3 до 5 лет) терапии ЦсА в дозах, не превышающих 2,5 мг/кг в сутки, отмечен положительный эффект в отношении легочной патологии при отсутствии серьезных НЛР. АЗА и другие иммуносупрессанты на практике нередко назначаются после проведения курса лечения ЦФ. По-видимому, поддерживающее лечение этими иммуносупрессивными средствами может сохранить достигнутый позитивный эффект от ЦФ, причем в этом плане не выявлено никаких четких различий между АЗА, ММФ или МТ [22].

Таким образом, терапия ИЗЛ-ССД в настоящее время включает комплексное применение иммуносупрессантов и низких доз ГК, реже используется монотерапия иммуносупрессантами. Рекомендации по лечению ЦФ

и ММФ основаны на данных РКИ, однако эти препараты дают умеренный и нестойкий эффект. Схемы приема, длительность, комбинации и переключения препаратов определяются эмпирически и не стандартизованы. В целом применяемая терапия в большей степени может стабилизировать легочную функцию или на время незначительно замедлить прогрессирование, но не оказывает существенного модифицирующего действия на течение ИЗЛ-ССД.

Иммуноабляция с последующей аутологичной трансплантацией стволовых клеток костного мозга

В последние рекомендации EULAR по лечению ССД включена **ауто-ТГСК** (высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток), которая относится к потенциально эффективным методам лечения рефрактерных аутоиммунных заболеваний, включая ССД. В основе ее применения лежит предположение о том, что интенсивная иммуносупрессия с последующим восстановлением иммунной системы с помощью гемопоэтических стволовых клеток (так называемая перезагрузка иммунной системы) приведет к восстановлению «неаутореактивной» иммунной системы [23]. Механизм действия ауто-ТГСК при ССД остается не до конца изученным. Полагают, что ее эффект обусловлен подавлением aberrантных аутоиммунных клеток с последующим восстановлением иммунологической толерантности [24]. При ССД возникающие после ауто-ТГСК изменения в иммунной системе отражают позитивные сдвиги в иммунорегуляторных механизмах и сопровождаются клиническим улучшением или даже ремиссией заболевания. Ауто-ТГСК в настоящее время — единственная стратегия лечения диффузной формы ССД, способная улучшать долгосрочный прогноз, предупреждать ухудшение органических поражений, обеспечивать положительную динамику кожного счета и легочной функции. Эффективность ауто-ТГСК доказана в трех контролируемых клинических испытаниях [25–27]. В этих исследованиях было показано, что у больных с быстро прогрессирующим течением ССД и высоким риском развития органной недостаточности ауто-ТГСК более эффективна, чем лечение ЦФ, и улучшает прогноз заболевания. Однако применение метода сдерживается высокой летальностью, связанной с лечением (до 10%), поэтому он имеет большие ограничения и не может применяться у больных с выраженными или необратимыми органическими поражениями. Ауто-ТГСК может применяться только в отдельных случаях по тщательно проверенным показаниям [28]. К наиболее перспективным для ауто-ТГСК можно отнести больных с диффузной формой ССД быстро прогрессирующего течения с факторами неблагоприятного прогноза в первые 4–5 лет болезни. Пациенты с ССД имеют высокий риск осложнений и смерти на фоне ауто-ТГСК, который зависит от правильности выбора пациента и интенсивности режимов кондиционирования, токсичность которых определяется исходной тяжестью поражения внутренних органов, стадией и активностью заболевания. Остается еще много открытых вопросов, связанных с ауто-ТГСК, в том числе оптимизация терапевтического протокола, отсутствие биомаркеров, которые могли бы помочь в правильном выборе пациентов, необходимость поддерживающего иммуносупрессивного лечения после ауто-ТГСК и др.

[29]. В перспективе работа специализированных центров, имеющих большой опыт проведения ауто-ТГСК, и тесное взаимодействие между различными специалистами на всех этапах курации больного может обеспечить уменьшение риска смерти, связанной с лечением, и значительное улучшение исходов терапии ССД [30].

Новые возможности терапии ИЗЛ-ССД

Так как возможности общей иммуносупрессивной терапии ИЗЛ-ССД остаются ограниченными, в настоящее время активно изучаются новые подходы, которые потенциально могут влиять на фундаментальные процессы, лежащие в основе болезни, в частности тормозить активность ключевых клеток или внутриклеточных путей, участвующих в процессах воспаления и фиброобразования. Полагают, что медиаторы воспаления, клеточной активации, активации фибробластов, сосудистого ремоделирования могут быть потенциальными мишенями воздействия для подавления патологических процессов при ССД в целом и ИЗЛ в частности. На разных этапах клинических испытаний находится большое число генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и синтетических «таргетных» базисных противовоспалительных препаратов (тБПВП) с различными механизмами действия [31]. Для некоторых из них, таких как ритуксимаб (РТМ), тоцилизумаб (ТЦЗ) и абатацепт (АБЦ), уже есть опыт клинического применения, хотя ни один из них не был пока зарегистрирован для применения при ССД.

Ритуксимаб (РТМ) представляет собой химерные моноклональные антитела к CD20 В-лимфоцитов. Изучение иммунологических нарушений при ССД показало важную роль В-лимфоцитов в развитии фиброзирующих процессов в коже и внутренних органах. Эти данные послужили основой гипотезы о потенциальном терапевтическом эффекте деплеции В-клеток при ССД. Полученные к настоящему времени результаты свидетельствуют об общем улучшении состояния пациентов, уменьшении кожных изменений, купировании суставного и/или мышечного воспаления и стабилизирующем влиянии на прогрессирование фиброза внутренних органов, улучшении или стабилизации легочной функции на фоне лечения РТМ (моноклональными антителами к CD20 В-лимфоцитов) при хорошем соотношении «риск/польза» [32, 33].

Эффективность РТМ и хороший профиль безопасности также были подтверждены на большой когорте из объединенной Европейской базы данных (EUSTAR), включившей 254 пациента с ССД [34]. Недавно было проведено сравнение эффективности РТМ и ЦФ у пациентов с ИЗЛ-ССД в проспективном рандомизированном 6-месячном открытом испытании в параллельных группах (по 30 чел.). До включения в исследование пациенты не получали иммуносупрессивной терапии, но принимали преднизолон в дозе не более 10 мг в сутки [35]. На фоне лечения РТМ наблюдалась более благоприятная динамика ФЖЕЛ, чем при назначении ЦФ. У пациентов, получавших РТМ, повышение ФЖЕЛ в составило 6,2% от должного, или 0,14 л. В то же время при использовании после 6 мес. терапии ЦФ ФЖЕЛ имела тенденцию к снижению ($p=0,496$). При этом число больных с улучшением ФЖЕЛ $>10\%$ в группе РТМ было в 4 раза выше, чем у получавших ЦФ (8 из 30, или 26,7%, и 2 из 30, или 6,7% соответственно, $p=0,038$). Одновременно достоверное улучшение на фоне лечения

РТМ было отмечено по тесту 6-минутной ходьбы, кожному счету и счету тяжести. РТМ имел лучшую переносимость, чем ЦФ, а число всех НР, кроме инфузионных, при использовании РТМ было меньше. Наш опыт показал, что через год после начала лечения РТМ функция легких, которая оценивалась по ФЖЕЛ, не снижается, как это наблюдается при естественном течении ИЗЛ-ССД, а улучшается или стабилизируется (т.е. не выходит за пределы минимальных клинически значимых изменений) у большинства больных, и в 57,7% случаев было отмечено нарастание ФЖЕЛ >5% [36]. В этом открытом проспективном исследовании ($n=71$) у больных, которым вводился РТМ, наблюдалось достоверно более выраженное увеличение ФЖЕЛ, чем у тех, кто получал традиционную терапию, включая малые дозы ГК и иммуносупрессанты. Можно предполагать, что при увеличении длительности лечения РТМ результаты могут быть еще лучше. Об этом свидетельствуют данные Daoussis D. и соавт., которые показали, что на фоне лечения РТМ в среднем в течение 4 лет ФЖЕЛ продолжала медленно нарастать, тогда как в группе сравнения (где использовалась традиционная терапия) снижалась [33]. В настоящее время проводится РКИ под названием RESCITAL, в котором запланировано сравнение эффективности и переносимости РТМ и ЦФ у больных ИЗЛ, ассоциированных с разными системными ревматическими заболеваниями [37]. Цель этого исследования — продемонстрировать, что внутривенное (в/в) введение РТМ более эффективно, чем стандартная терапия ЦФ в/в, а также сравнить профиль безопасности РТМ и ЦФ. Важными задачами этого РКИ являются оценка возможных экономических преимуществ РТМ по сравнению со стандартной терапией, а также изучение биомаркеров фиброза для оценки тяжести ИЗЛ, прогноза и эффективности терапии.

В 2016–2017 гг. группой экспертов были рассмотрены различные алгоритмы лечения ИЗЛ-ССД. Эксперты пришли к единому мнению, что ММФ, ЦФ (в/в) и РТМ должны использоваться в качестве индукционной терапии первой, второй и третьей линий, а ММФ, АЗА и ЦФ (в/в или в таблетках) следует применять в качестве поддерживающей терапии первой, второй и третьей линий соответственно [6].

Ингибция интерлейкина (ИЛ)-6. Этот плеiotропный цитокин играет существенную роль в гемопоэзе, воспалении и сохранении иммунного гомеостаза. ИЛ-6 участвует в регуляции роста и дифференциации В-клеток до секретирующих иммуноглобулины плазматических клеток и трансформации Т-клеток в Th17-фенотип, а также фибробластов в миофибробласты [38].

Тоцилизумаб (ТЦЗ) — моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6, который успешно применяется для лечения ревматоидного артрита (РА), а также других аутоиммунных заболеваний. Первый опыт применения ТЦЗ, изложенный в описаниях отдельных больных ССД и серий случаев, показал его эффективность при рефрактерных формах артрита, при перекрестных формах ССД с РА, полимиозитом, васкулитами [39, 40]. Эффективность и переносимость ТЦЗ у больных диффузной формой ССД в ранней стадии была изучена в двух клинических испытаниях, где основным показателем эффективности было улучшение кожного счета. В РКИ **faSSCinate** (Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis) было продемонстрировано, что лечение ТЦЗ в течение 48 недель способствовало клинически значимому снижению кожного счета

(хотя и недостоверному по сравнению с группой плацебо). При этом больных со снижением ФЖЕЛ >10% за период наблюдения в группе ТЦЗ было достоверно меньше, чем в контроле [41]. В группе плацебо снижение ФЖЕЛ составило 0,19 л за период наблюдения (значение, близкое к годовой потере показателя при идиопатическом легочном фиброзе, ИЛФ), в то время как у получающих ТЦЗ снижения ФЖЕЛ не наблюдалось совсем, т.е. функция легких оставалась стабильной [42]. Показана относительная безопасность и хорошая переносимость препарата при ССД в течение 6–12 мес. после начала лечения, хотя частота серьезных инфекций была достоверно выше, чем в группе плацебо. Цитированное выше РКИ было продолжено в открытой фазе, при этом все больные с 48-й по 96-ю неделю получали ТЦЗ. В совокупности с результатами первых 48 недель лечения итоги открытой фазы показали определенное позитивное влияние ТЦЗ на проявления фиброза кожи и легких, а также на функциональный статус пациентов с ССД. В то же время полученные данные подтвердили повышенный риск серьезных инфекций [43]. Полагают, что на ранней стадии эффективность ТЦЗ может быть выше [44]. В целом имеющиеся результаты позволяют рассматривать ТЦЗ как перспективный препарат для лечения ССД, что послужило основанием для проведения двухгодичного РКИ (третья фаза) ТЦЗ при ССД (Clinical Trials.gov identifier NCT02453256).

В связи с этим нельзя не упомянуть, что в нескольких высококачественных РКИ последних лет, изучавших перспективные новые препараты для лечения ССД, при явном положительном эффекте достоверных различий с плацебо не наблюдалось. Причины отсутствия значимых различий по основному показателю эффективности (чаще всего плотность кожи по модифицированному кожному счету Роднана) анализируются и объясняются, с одной стороны, недостаточной адекватностью данного параметра, с другой — редкостью и гетерогенностью заболевания (когда, например, в группе плацебо у нескольких пациентов развивается спонтанное улучшение), что не позволяет подобрать достаточно однородную группу больных. Применительно к ТЦЗ было высказано предположение, что при ССД ответ на ТЦЗ зависит не только от превалирования воспалительных реакций на ранней стадии, но и от выраженности и стадии органной патологии, в частности поражения легких [45]. Проведенное ранее исследование уровня цитокинов в сыворотке больных ССД показало, что концентрация ИЛ-6 повышена на ранней стадии болезни и при развитии ИЗЛ. Известно также, что уровень ИЛ-13 коррелирует с кожным фиброзом и может отражать фибротическую стадию болезни [46]. Возможно, что при прогрессировании легочного фиброза уровень провоспалительного ИЛ-6 снижается, но повышается уровень профиброзного ИЛ-13. Тогда с повышением уровня ИЛ-13 участие в патогенезе заболевания ИЛ-6 уменьшается, и пациенты теряют чувствительность к ТЦЗ [45]. Нельзя также исключить, что в коже и легких фиброзирующие процессы могут протекать с разной скоростью и выраженностью. По-видимому, до включения больных в клинические испытания ингибиторов ИЛ-6 важно распознавать стадию заболевания и четко понимать, имеет ли данный пациент ту точку приложения, на которую рассчитан исследуемый препарат. Очевидно, неадекватный подбор больных для таргетной терапии в РКИ может приводить к неоднозначным или

негативным результатам, если у больного нет точки приложения для действия таргетного препарата.

Значение адекватного подбора больных, в частности, может быть прослежено на примере изучения эффективности **абатацепта (АБЦ)** в РКИ II фазы у больных с ранней стадией диффузной ССД [47]. Через год после начала терапии различия по выраженности кожного счета между сравниваемыми группами отсутствовали, хотя у больных, получавших АБЦ, было получено достоверное улучшение по таким показателям, как HAQ-DI и комбинированный индекс CRISS, предложенный Американской коллегией ревматологов для оценки эффективности терапии при диффузной форме ССД. В этом РКИ наряду с оценкой кожного счета определялся профиль экспрессии генов, присущий данному заболеванию, в кожных биоптатах, взятых до и после года лечения ($n=84$). Исходно преобладали воспалительный и нормоподобный субтипы (по 39% больных), у 21% выявлен фибропролиферативный субтип. На фоне лечения АБЦ у больных с воспалительным и нормоподобным профилями экспрессии генов плотность кожи (кожный счет) достоверно снижалась по сравнению с группой плацебо, а у больных с фибропролиферативным субтипом различий с группой плацебо не было. В то же время при фибропролиферативном профиле экспрессии генов была тенденция к увеличению ФЖЕЛ в отличие от больных с другими субтипами, у которых ФЖЕЛ снижалась. В этом РКИ было показано, что классификация больных по профилю экспрессии генов в кожных биоптатах помогает прогнозировать ответ на таргетную терапию. В перспективе это может быть использовано при отборе больных для клинических испытаний и в клинической практике [47].

Значительные достижения в понимании патогенеза ССД в последние годы способствовали созданию и исследованию большого ряда новых таргетных препаратов для лечения ССД [48]. В качестве интересного примера можно привести изучение *in vivo* и *in vitro* рецептора лизофосфатидной кислоты (ЛЗФК) 1, активно участвующего в патогенезе ССД. Возможность использования селективного орального антагониста ЛЗФК1 (название продукта SAR100842) была недавно исследована в двойном слепом РКИ II фазы, включавшем 32 пациента с ССД. Предварительные результаты этой работы показали отсутствие статистически значимых различий между SAR100842 и плацебо по влиянию на выраженность кожного фиброза. Однако у больных, получавших SAR100842, экспрессия генов, участвующих в патологических кожных процессах, уменьшилась по сравнению с плацебо, при этом больные хорошо переносили препарат. Это исследование свидетельствует о потенциальной роли SAR100842 в лечении кожных проявлений ССД [49].

Ряд других препаратов с различными механизмами действия исследуются в качестве перспективных при ССД в продолжающихся или в недавно закончившихся РКИ II/III фаз, результаты которых носят предварительный характер или еще не опубликованы [50]. Так, в исследовании FASST (For A Systemic Sclerosis Treatment), включившем 132 больных с диффузной ССД) изучалась эффективность препарата **Lanifibranor** — агониста рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (peroxisome proliferator activated receptor (PPAR)). Эти рецепторы относятся к ядерным транскрипционным факторам и представляют собой группу внутриядерных белков, относящихся к семейству

ядерных гормональных рецепторов. **Ifetroban** — антагонист тромбоксан-простаноид рецептора (ТПР, thromboxane-prostanoid receptor, TP α), испытывался у 34 больных, включая пациентов с ЛАГ. Активация ТПР увеличивает транзит кальция в клетку и обладает проаритмическим и профиброзным потенциалом. Предполагается, что антагонист ТПР может уменьшить фиброзирование и улучшить, в частности, сердечную функцию у больных ССД.

Эффективность и безопасность препарата **Lenabasum** изучались в течение 12 нед. в РКИ II фазы у больных с диффузной формой ССД ($n=42$). Предварительные результаты свидетельствуют о положительной динамике проявлений у лиц, получавших Lenabasum [51]. Lenabasum — это малая молекула, которая избирательно связывается в качестве агониста с каннабиноидным рецептором типа 2 (CB2). Молекула была разработана для подавления воспаления, ограничения фиброза и улучшения репарации тканей. Эффективность и безопасность применения препарата Lenabasum в настоящее время изучается в рамках международного многоцентрового исследования III фазы RESOLVE-1, результаты которого ожидаются летом 2020 г.

Характеристика ряда новых «таргетных» препаратов, направленных как на подавление иммунного воспаления, так и на процессы избыточного фиброирования, представлена в таблице 1. Наряду с перечисленными выше развернуты обширные теоретические исследования и пилотные испытания препаратов, действующих на В- и Т-лимфоциты, ИЛ-1, -17, -4, -13, рецепторы факторов роста, протеасомы, интегрины, онкостатин М и др. [31, 48, 52].

Антифибротическая терапия

В основе патогенетических нарушений и клинических проявлений ССД, наряду с изменениями микроциркуляторного русла и развитием системного иммунного воспаления, лежит прогрессирующий фиброз в коже и внутренних органах. Именно фиброзирование, т.е. избыточный синтез коллагена и других внеклеточных матриксных белков в соединительной ткани различных органов, является основным процессом, который приводит к ухудшению функции пораженных органов. Новые пути воздействия на развивающийся фиброз связаны с предупреждением избыточного синтеза белков экстрацеллюлярного матрикса на геномном уровне, коррекцией нарушений эпигенома, а также с подавлением активности профиброзных факторов роста за счет блокады их рецепторов на поверхности фибробластов — рецепторов трансформирующего фактора роста β (ТФР β R, transforming growth factor — β -receptor, TGF β R), фактора роста фибробластов (ФРФР, fibroblast growth factor receptor, FGFR), тромбоцитарного фактора роста (ТФРР, platelet-derived growth factor receptor, PDGFR), сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФРР, vascularendothelialcell growth factor receptor, VEGFR), колониестимулирующего фактора (КСФ1 R, colonystimulating factor 1receptor, CSF1R) и др. Эти рецепторы рассматриваются как потенциальные мишени воздействия для подавления патологических процессов при ИЗЛ. Изучение патогенетических путей фиброгенеза привело к открытию ряда малых молекул, ингибирующих факторы роста и эффективно подавляющих легочный фиброз. Одна из этих молекул — **нинтеданиб** является ингибитором рецепторов тирозинкиназ, в том числе ТФРР α и β , ФРФР 1–3, СЭФРР 1–3 и КСФ1 R, а также

Таблица 1. Таргетные препараты, направленные на различные рецепторы и молекулы, вовлеченные в патогенез ССД (по [48], в модификации)

Влияние на ВОСПАЛЕНИЕ		Влияние на ФИБРОЗИРОВАНИЕ	
Препараты	Мишени	Препараты	Мишени
<i>Antifrolumab</i>	<i>ИФН1</i>	<i>Imatinib</i>	<i>ТФР-b</i>
<i>Sufalumumab, Rontalizumab</i>	<i>ИФН1</i>	<i>Dasatinib</i>	<i>c-Abl, c-Kit, ТЦФР</i>
<i>MEDI 7734</i>	<i>ИЛ7</i>	<i>Nilotinib</i>	<i>c-Abl, c-Kit, ТЦФР</i>
<i>Rituximab</i>	<i>CD20</i>	<i>Nintedanib</i>	<i>ТЦФР, СЭФР, ФРФ</i>
<i>Basiliximab</i>	<i>ИЛ-2 Rα</i>	<i>Metelimumab</i>	<i>ТФР-</i>
<i>AIMSPRO</i>	<i>αМСГ, ИЛ10, ХКР2</i>	<i>(CAT 192)</i>	
<i>Etalizumab</i>	<i>АЛФ1/ММКА1</i>	<i>Fresolomumab</i>	<i>ТФР-1, -b</i>
<i>Abatacept</i>	<i>ЦТЛА4</i>	<i>(GC1008)</i>	
<i>Tocilizumab</i>	<i>ИЛ-6 R</i>	<i>Abituzumab (Anti-Integrin αV)</i>	<i>ТФР-b</i>
<i>Inebilizumab</i>	<i>CD19</i>	<i>Pirfenidone</i>	<i>ФНОα, ИЛ-1b</i>
<i>TAK242</i>	<i>ТПР4</i>	<i>P-144</i>	<i>ТФР-b</i>
<i>AM095, SAR100842</i>	<i>ЛФК1</i>	<i>FG3019</i>	<i>СТФР2</i>

Примечание. ИФН1 (type 1 interferon) – интерферон 1-го типа, ТЦФР (PDGF, platelet-derived growth factor) – тромбоцитарный фактор роста; ТФР (TGF, transforming growth factor) – трансформирующий фактор роста; СТФР2 (CCN2, type 2 connective tissue growth factor) – соединительнотканый фактор роста типа 2; ХКР2 (CCR2, chemokine receptor type 2) – хемокиновый рецептор 2-го типа; ИЛ (IL, interleukin) – интерлейкин, ИЛР – рецептор интерлейкина; СЭФР (VEGF, vascular endothelial growth factor) – сосудистый эндотелиальный фактор роста; ФРФ (FGF, fibroblast growth factor) – фактор роста фибробластов; ЛЗФК1 (LPA1, lysophosphatidic acid 1) – лизофосфатидная кислота 1, ФНО α (TNF α , tumor necrosis factor α) – фактор некроза опухоли α ; ЦТЛА4 (CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) – цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4; ММКА1 (ICAM-1, intercellular adhesion molecule 1) – молекула межклеточной адгезии 1; α МСГ (α MSH, α -melanocyte stimulating hormone) – α -меланоцит-стимулирующий гормон; ТПР4 (TLR4, Toll-like receptor 4) – толл-подобный рецептор 4; АЛФ1 (LFA1, lymphocyte function-associated antigen 1) – антиген 1, ассоциированный с лимфоцитарной функцией; c-Abl (cellular oncogene homologous to Abelson's murine leukemia) – абельсон-киназа; c-Kit (proto-oncogene tyrosine kinase) – протоонкогенная тирозин-киназа; ИЛ7 – рецептор дендритных клеток.

Таблица 2. Механизмы действия нинтеданиба [53–59]

Противофибротические эффекты	Противовоспалительные эффекты	Подавление сосудистого ремоделирования
Профибротические медиаторы ↓	Интерферон- γ ↓	Гладкомышечные клетки сосудов ↓
Пролиферация и миграция фибробластов ↓	Интерлейкины 1 β , 2, 4, 5, 6, 10, 12p70 и 13 ↓	Апоптоз микрососудистых эндотелиальных клеток ↓
Дифференцировка фибробластов ↓	Тканевой фактор роста- β ↓	Толщина сосудистой стенки ↓
Миофибробласты в коже и легких ↓	Поляризация М2 макрофагов ↓	Окклюзированные сосуды ↓
Секреция внеклеточного матрикса ↓	Нейтрофилы ↓	Потеря капилляров ↓
Фиброз легких и кожи в животных моделях ↓	Лимфоциты ↓	Нарушение архитектоники микрососудов в легких ↓
	Воспаление и гранулемы на моделях животных ↓	

нерецепторных тирозинкиназ семейства Src. Нинтеданиб блокирует киназную активность, занимая внутриклеточный карман для связывания АТФ [53–55]. Это воздействие нинтеданиба влияет на такие общие патогенетические черты ИЗЛ, как эндогенная и цитокин-индуцированная активация фибробластов, аккумуляция миофибробластов и отложение компонентов экстрацеллюлярного матрикса в соединительной ткани легких. На доклинических моделях ССД, включая модели блеомицинового фиброза, реакции «трансплантат против хозяина», а также толстокожих мышей Tsk-1 и Fra-2 трансгенных мышей нинтеданиб оказывал не только стойкий антифибротический эффект, но и тормозящее влияние на воспаление и сосудистое ремоделирование [53–59] (таблица 2).

Позитивные результаты экспериментальных работ обосновали целесообразность проведения клинических испытаний при фиброзирующих заболеваниях разной этиологии. В ряде РКИ было доказано, что нинтеданиб достоверно замедлял темпы снижения функции легких у пациентов с ИЛФ, в связи с чем препарат был зарегистрирован по этому показанию и с успехом применяется во многих странах [60, 61]. Общность патогенетических механизмов развития фиброза и сходство клинических проявлений ИЗЛ разной этиологии легли в основу предположения

о потенциальной эффективности антифиброзной терапии нинтеданибом при ИЗЛ-ССД [62]. Как при ИЛФ, так и при ИЗЛ-ССД имеется связь между повреждением альвеолярного эпителия и снижением легочной функции, обнаруживаются митохондриальная дисфункция, нарушения аутофагии, эпигенетические модификации, иммунологическая дерегуляция и др. [63–65].

Имеющиеся данные послужили обоснованием для проведения РКИ под названием SENCISIS, целью которого была оценка эффективности и переносимости нинтеданиба у больных с прогрессирующим ИЗЛ-ССД. В этом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы участвовало 576 пациентов из 32 стран, его длительность составила 52 нед. [66]. В него включались пациенты с давностью болезни в среднем 3,4 года (до 7 лет), с распространенностью фиброзных изменений по данным КТВР не менее 10% объема легких (в среднем 36,0 $\pm$ 21,3%) и существенно сниженными показателями функциональных легочных тестов (средние значения ФЖЕЛ и ДСЛ 72,5 $\pm$ 16,7% и 53,0 $\pm$ 15,1% от должного соответственно). Важно, что позитивность по антителам к топоизомеразе 1 (Sc1-70) имели 60% пациентов. Допускалась стабильная фоновая терапия ($\geq$ 6 мес.), включая ГК в низких дозах ($\leq$ 10 мг/сут в пересчете на преднизолон) и ММФ, который продолжали принимать

48,4% пациентов. Равное количество больных (по 288) получали нинтеданиб и плацебо. Нинтеданиб назначался по 150 мг 2 раза в сутки. В результате в группе плацебо продолжалось снижение ФЖЕЛ в течение года (в среднем на $93,3 \pm 13,5$ мл/год). В то же время у пациентов, получавших нинтеданиб, снижение ФЖЕЛ было менее выраженным ($52,4 \pm 13,8$ мл/год). Различия между группами составило 41,0 ($2,9 \pm 79,0$) мл/год и было статистически значимым ($p=0,04$). Относительное снижение составило 44%. Таким образом, в этом РКИ было доказано превосходство исследуемого препарата над плацебо по основному показателю эффективности: снижение ФЖЕЛ у больных, принимающих нинтеданиб, было значимо меньше, чем в группе плацебо, что подтверждает подавляющее влияние препарата на прогрессирование ИЗЛ-ССД. Интересным оказался тот факт, что степень снижения ФЖЕЛ как в группе плацебо, так и у принимавших нинтеданиб была различной в зависимости от приема ММФ. Самый лучший эффект — наименьшее годовое снижение ФЖЕЛ (40,2 мл) — был отмечен в подгруппе больных, получавших одновременно ММФ и Нинтеданиб. У пациентов из группы плацебо, принимавших ММФ, темпы снижения ФЖЕЛ были меньше, чем без этого препарата. Самое выраженное прогрессирование (119,3 мл/год) было отмечено в группе плацебо у больных, не получавших ММФ. Таким образом, общий результат лечения улучшался при использовании нинтеданиба в комбинации с ММФ. Эти данные также подтверждают позитивный эффект ММФ на легочную функцию. Заметного влияния нинтеданиба на другие проявления ССД (ДСЛ, кожный счет, дигитальные язвы) не было.

Профиль НР и переносимость нинтеданиба в исследовании SENCISIS были сходными с соответствующими показателями других РКИ с участием больных ИЛФ. Желудочно-кишечные нарушения, в том числе диарея легкой или средней степени, тошнота, рвота, являются наиболее распространенными НР. Реже встречаются повышение уровня трансаминаз, запоры, снижение веса. Приверженность лечению достаточно высока. Учащения кашля, инфекций верхних дыхательных путей, в частности назофарингита и бронхита, не отмечалось. Прекратили терапию из-за НР (в основном из-за диареи) 16% больных основной группы. Серьезные НР в основной группе отмечены в 24% и в группе плацебо в 21,5% случаев. Таким образом, способность нинтеданиба к торможению прогрессирования ИЗЛ-ССД и относительно неплохая переносимость позволяют рекомендовать его для внедрения в практику. В 2019 г. он был зарегистрирован в РФ для лечения ИЗЛ-ССД.

Как и при ССД, у пациентов с ИВРЗ развиваются прогрессирующие фибротические ИЗЛ, характеризующиеся увеличением фиброза легких по данным КТВР, снижением легочной функции, ухудшением симптомов и качества жизни, а также ранней летальностью [64, 65, 67]. Концепция общности патогенетических механизмов развития фиброза при ИЗЛ разной этиологии получает дальнейшее подтверждение. Показано, что при прогрессирующих фиброзирующих ИЗЛ разной природы в тканях легких достоверно повышены (по сравнению с донорами) уровни рецепторов ключевых профиброзных медиаторов [68]. Новые познания для применения нинтеданиба активно изучаются у больных с прогрессирующим интерстициальным поражением легких разной этиологии: при системных ревматических заболеваниях, хроническом гиперчувствительном

пневмоните, индуцированных факторами окружающей среды пневмонитах и др. Недавно закончившееся исследование INBUILD предоставило новые доказательства замедления прогрессирования ИЗЛ различной этиологии у пациентов, получавших нинтеданиб [69]. В это многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ были включены 663 пациента с прогрессирующими формами ИЗЛ (но не ИЛФ) и фибротическими изменениями в легких объемом $>10\%$ по данным КТВР, ФЖЕЛ $\geq 45\%$ от должных величин и DLco ≥ 30 – $<80\%$ от должных величин. Основным показателем эффективности было годовое снижение ФЖЕЛ в мл (за 52 нед.). Лечение нинтеданибом более эффективно, чем плацебо, тормозило годовое снижение ФЖЕЛ в группе больных в целом и у пациентов с фиброзным паттерном острой интерстициальной пневмонии (ОИП). Сходные позитивные результаты были получены в субпопуляции пациентов с другими (не-ОИП-подобными) фибротическими паттернами. Эффективность препарата была сопоставима во всех подгруппах пациентов независимо диагноза и КТВР паттерна. Не было различий между подгруппами по динамике качества жизни, связанного со здоровьем, которое оценивалось с помощью опросника K-BILD (King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire). Нинтеданиб несколько снижал риск развития обострения ИЗЛ и летальности. Среди пациентов, принимавших участие в исследовании, 170 имели ИЗЛ, ассоциированные с аутоиммунными заболеваниями, включая РА ($n=89$), ССД ($n=39$), смешанное заболевание соединительной ткани ($n=19$) и другие ($n=23$). Прием нинтеданиба сопровождался уменьшением скорости снижения ФЖЕЛ за год по сравнению с плацебо на 58%. Так, снижение этого показателя у принимавших нинтеданиб ($n=82$) составило в среднем 75,9 мл/год, а в группе плацебо ($n=88$) — 178,6 мл/год. Различия составило 102,7 мл/год (95% ДИ 23,2–182,2, $p=0,012$). По сравнению с предыдущими исследованиями нинтеданиба каких-либо новых проблем в отношении безопасности установлено не было. Спектр НР у больных, принимающих нинтеданиб, был сходен с ранее описанным у пациентов с ИЛФ. Профиль НР у больных аутоиммунными ИЗЛ из исследования INBUILD приведен в таблице 3.

Таблица 3. Наиболее частые неблагоприятные реакции на фоне лечения нинтеданибом у пациентов с ИЗЛ на фоне лечения нинтеданибом, n (%) [69]*

Неблагоприятные реакции	Нинтеданиб ($n=82$)	Плацебо ($n=88$)
Диарея	52 (63,4)	24 (27,3)
Тошнота	22 (26,8)	10 (11,4)
Снижение аппетита	15 (18,3)	1 (1,1)
Рвота	14 (17,1)	6 (6,8)
Повышение уровня аланинаминотрансферазы	14 (17,1)	3 (3,4)
Бронхиты	13 (15,9)	13 (14,8)
Повышение уровня аспаратаминотрансферазы	11 (13,4)	4 (4,5)
Назофарингиты	10 (12,2)	13 (14,8)
Запоры	10 (12,2)	5 (5,7)
Боль в верхних отдела живота	10 (12,2)	2 (2,3)
Снижение веса	10 (12,2)	1 (1,1)
Инфекции мочевыводящих путей	9 (11,0)	2 (2,3)
Одышка	6 (7,3)	10 (11,4)

Примечание: * НР регистрировались во время курса лечения (длительностью 52 нед.), а также в период наблюдения в течение 28 сут. после последнего приема препарата для пациентов, прекративших прием до 52-й нед.

Ряд продолжающихся в настоящее время исследований посвящен воздействию на ключевой фактор роста в процессах фиброобразования — трансформирующий фактор роста (ТФР)- β и оценке его клинического эффекта при ССД. На моделях фиброза блокирование ТФР- β приводит к предупреждению развития или уменьшению фиброза. Известно, что при ССД в коже и ткани легких увеличена экспрессия генов, регулируемых ТФР- β . Это позволило предположить, что блокада ТФР- β может давать терапевтический эффект при ССД. В настоящее время проходит испытание (вторая фаза) препарата **абитузумаб (abrituzumab)**, который представляет собой гуманизированные (IgG2) моноклональные антитела к CD51 (интегрин α -V), тормозящие активацию ТФР- β [70]. Представляют интерес моноклональные антитела к рецептору эпидермального фактора роста (препарат **P144**) [71] и особенно **Фрезолимуаб (fresolimumab, GC1008)** — человеческие моноклональные антитела к ТФР- β 1- β 2- β 3 [72], эффективность которых была исследована в пилотном открытом проспективном исследовании у 15 больных диффузной ранней ССД в течение 12 нед. У ответчиков отмечено быстрое и достоверное снижение кожного счета, которое четко коррелировало со скоростью и степенью снижения кожных биомаркеров фиброза. В серийных биоптатах кожи отмечено уменьшение инфильтрации кожи миофибробластами. Экспрессия генов-маркеров регуляции ТФР- β thrombospondin-1 и cartilageoligomericprotein снижалась в кожных биоптатах уже на 3–4-й неделе после начала лечения.

К препаратам, участвующим в блокаде ТФР- β -стимулированного синтеза коллагена, относят **пирфенидон**. Это малая молекула, которая снижает уровень ТФР- β 1, ингибирует пролиферацию фибробластов и синтез коллагена, уменьшает воспаление за счет подавления синтеза и транслокации рецепторов ФНО α , ИЛ1 β и других факторов воспаления. Пирфенидон подавляет образование свободных радикалов и оказывает прямое или косвенное действие на коллаген I типа, ТФР, ИЛ-6, ИЛ-13, ИЛ-12, фибронектин, HSP47 и ММКА-1. Пирфенидон зарегистрирован в России для лечения ИЛФ, его эффективность при этом заболевании доказана в трех высококачественных РКИ, которые показали способность препарата замедлять прогрессирование фиброза легких. Рекомендован он при легком и умеренно выраженном ИЛФ. Имеются описания случаев применения пирфенидона при ССД с противоречивыми результатами. Переносимость и безопасность пирфенидона при ИЗЛ-ССД изучалась в 16-недельном открытом РКИ LOTUSS [73]. Часть пациентов (63%) одновременно получала ММФ. Общая частота НР была высокой — 97%, из них связанных с лечением — 68%, однако отменен препарат был только в 9,5% случаев. Были получены **значимые** различия по улучшению кожного счета, ФЖЕЛ и ДСЛ между группами комбинированной терапии пирфенидоном и ММФ и монотерапии пирфенидоном. В настоящее время пирфенидон в сочетании с ММФ испытывается в новом РКИ, получившем название Sclerodermalung study III (SLSIII — NCT03221257, ClinicalTrials.gov), набор в которое закончится 2021 г. В настоящее время пирфенидон для лечения ССД в России не зарегистрирован.

Трансплантация легких

При неэффективности всех методов проводимой терапии, неуклонном прогрессировании легочного фиброза и развитии дыхательной недостаточности показана **трансплантация легких** при отсутствии выраженной патологии других внутренних органов [74]. Этот пока малодоступный метод остается последним шансом для больных с терминальной стадией заболевания. Постоянно накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что выживаемость у пациентов с ИЗЛ-ССД не отличается от таковой у больных, страдающих ИЗЛ другой этиологии [75, 76]. К специфическим факторам, ассоциированным с повышенным риском посттрансплантационной смертности при ИЗЛ-ССД, относят пожилой возраст и увеличенный индекс массы тела [77–79]. Полагают, что при ССД выраженная дисфункция пищевода и тяжелый желудочно-пищеводный рефлюкс ухудшают исходы трансплантации легких. В то же время имеются данные о том, что у больных ИЗЛ-ССД тяжесть пищеводной дисфункции, определенная по морфометрическим или манометрическим критериям, не ассоциируется со снижением выживаемости после трансплантации легких. Острая реакция отторжения и инфекции были наиболее частыми осложнениями. Результаты функциональных легочных тестов после трансплантации, как правило, оставались стабильными. Медиана выживаемости составила 2,4 [0,7; 3,7] года. Различия выживаемости между пациентами с ИЗЛ-ССД и с другими заболеваниями отсутствуют [79].

Заключение

В последние годы был достигнут значительный прогресс в лечении тяжелых проявлений ССД, таких как феномен Рейно, почечный криз, ЛАГ, ИЗЛ, что привело к повышению выживаемости и качества жизни [80]. Однако традиционные методы терапии, применяемые в настоящее время, недостаточно эффективны и имеют ограниченные возможности для кардинального улучшения прогноза при данном заболевании. В связи с этим остаются актуальными изучение и внедрение новых подходов к терапии ССД-ИЗЛ с доказанной эффективностью и безопасностью [81]. В настоящее время активно изучается ряд новых препаратов с различными механизмами действия. Для испытаний новых методов и подходов развернут масштабный фронт высококачественных РКИ. Можно полагать, что полученные результаты недавно закончившихся и проводимых в настоящее время РКИ в перспективе помогут определить конкретные модели заболевания для перехода к персонализированному лечению каждого пациента.

Прозрачность исследования

Работа не имела спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Статья представлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные в статье, отражают точку зрения автора и могут не совпадать с точкой зрения фармакологических компаний.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор подтверждает, что получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Manetti M., Matucci-Cerinic M. The new frontier in systemic sclerosis: from epigenetics to new treatments. *Rheumatology*. 2015;54:1757–1758. DOI: 10.1093/rheumatology/kev264.
2. Denton C.P., Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;390:1685–1699. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30933-9
3. Kowal-Bielecka O., Fransen J., Avouac J., et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1327–1333. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209909. PMID: 27941129
4. Denton C.P., Hughes M., Gak N., et al. BSR and GHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:1906–1910. DOI: 10.1093/rheumatology/kew224.
5. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017:464. [Russian clinical guidelines. *Rheumatology*. Ed. E.L. Nasonov. Moscow: GEOTAR-Media; 2017:464 (In Russ.)]
6. Fernández-Codina A., Walker K.M., Pope J.E., Scleroderma Algorithm Group. Treatment algorithms for systemic sclerosis according to experts. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70:1820–182. DOI: 10.1002/art.40560.
7. Elhai M., Meune C., Avouac J., et al. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatol (Oxford)*. 2012;51:1017–1026. DOI: 10.1093/rheumatology/ker269.
8. Rubio-Rivas M., Royo C., Simeon C.P., et al. Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2014;44(2):208–219. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.010.
9. Wijsenbeek M., Kreuter M., Amy Olson A., et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management, *Current Medical Research and Opinion*. 2019;35:11:2015–2024. DOI: 10.1080/03007995.2019.1647040.
10. Iudici M., Fasano S., Iacono D., et al. Prevalence and factors associated with glucocorticoids (GC) use in systemic sclerosis (SSc): a systematic review and meta-analysis of cohort studies and registries. *Clin Rheumatol*. 2014;33(2):153–156. DOI: 10.1007/s10067-013-2422-0.
11. Adler S., Huscher D., Siebert E., et al. Systemic sclerosis associated interstitial lung disease—individualized immunosuppressive therapy and course of lung function: results of the EUSTAR group. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):17. DOI: 10.1186/s13075-018-1517-z.
12. Hoyles R.K., Ellis R.W., Wellsbury J., et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3962–3970. DOI: 10.1002/art.22204.
13. Tashkin D.P., Elashoff R., Clements P.J., et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006;354:2655–2666. DOI: 10.1056/NEJMoa055120.
14. Tashkin D.P., Elashoff R., Clements P.J., et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:1026–1034.
15. Roth M.D., Tseng C.H., Clements P.J., et al. Predicting treatment outcomes and responder subsets in scleroderma-related interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*. 2011;63:2797–2808. DOI: 10.1002/art.30438.
16. Goldin J., Elashoff R., Kim H.J., et al. Treatment of scleroderma-interstitial lung disease with cyclophosphamide is associated with less progressive fibrosis on serial thoracic high-resolution CT scan than placebo: findings from the scleroderma lung study. *Chest* 2009;136:1333–1340. DOI: 10.1378/chest.09-0108.
17. Van Den Hombergh W.M.T., Simons S.O., Teesseling E., et al. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis in a retrospective open-label study: influence of the extent of inflammation on pulmonary function. *Clin Rheumatol*. 2018;37:2715–2722. DOI: 10.1007/s10067-018-4171-6.
18. Volkmann E.R., Tashkin D.P., Sim M., et al. Cyclophosphamide for Systemic Sclerosis-related Interstitial Lung Disease: A Comparison of Scleroderma Lung Study I and II. *J Rheumatol*. 2019. [Epub ahead of print]. DOI: 10.3899/jrheum.180441.
19. Dan D., Fischer R., Adler S., et al. Cyclophosphamide: as bad as its reputation? Long-term single centre experience of cyclophosphamide side effects in the treatment of systemic autoimmune diseases. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w140306. DOI: 10.4414/smww.2014.14030.
20. Omair M.A., Alahmadi A., Johnson S.R. Safety and effectiveness of mycophenolate in systemic sclerosis. A systematic review. *PLoS One*. 2015;10:e0124205. DOI: 10.1371/journal.pone.0124205.
21. Tashkin D.P., Roth M.D., Clements P.J., et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(9):708–719.
22. Pavlov-Dolijanovic S., Vujasinovic Stupar N., Zugic V., et al. Long-term effects of immunosuppressive therapy on lung function in scleroderma patients. *Clin Rheumatol*. 2018;37:3043–3050. DOI: 10.1007/s10067-018-4266-0.
23. Tyndall A., Gratwohl A.D. Adult stem cell transplantation in autoimmune disease. *Curr Opin Hematol*. 2009;16(4):285–291. DOI: 10.1097/MOH.0b013e3283283aacb3.
24. Burt R.K., Milanetti F. Hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis: history and current status. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23:519–529. DOI: 10.1097/BOR.0b013e32834aa45f. PMID: 21857226
25. Van Laar J.M., Farge D., Sont J.K., et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:2490–2498. DOI: 10.1001/jama.2014.6368.
26. Burt R.K., Shah S.J., Dill K., et al. Autologous non-myeloablative hematopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open label. Randomized phase 2 trial. *Lancet*. 2011;378:498–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60982-3
27. Sullivan K.M., Goldmuntz E.A., Keyes-Elstein L., et al. Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma. *N Engl J Med*. 2018;378:35–47.
28. Farge D., Burt R.K., Oliveira M.C., et al. Cardiopulmonary assessment of patients with systemic sclerosis for hematopoietic stem cell transplantation: recommendations from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Disease Working Party and collaborating partners. *Bone Marrow Transplantation*. 2017;52:1495–1503. DOI: 10.1038/bmt.2017.56.
29. Del Papa N., Pignataro F., Zaccara E., et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for treatment of systemic sclerosis. *Front Immunol*. 2018;9:2390. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02390.
30. Snowden J.A., Badoglio M., Labopin M., et al. Evolution, trends, outcomes, and economics of hematopoietic stem cell transplantation in severe autoimmune diseases. *Blood Adv*. 2017;1:2742–2755. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017010041.
31. Khanna D., Tashkin D.P., Denton C.P., et al. Ongoing clinical trials and treatment options for patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Rheumatology*. Epub ahead of print 8 June 2018. DOI: 10.1093/rheumatology/key151.
32. Giuggioli D., Lumetti F., Colaci M., et al. Rituximab in the treatment of patients with systemic sclerosis. Our experience and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2015;14:1072–1078. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.07.008.
33. Daoussis D., Melissaropoulos K., Sakellariopoulos G., et al. A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated

- interstitial lung disease. *SeminArthritisRheum*. 2017;46(5):625–631. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2016.10.003.
34. Jordan S., Distler J.H.W., Maurer B., et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1188–1194. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204522. PMID: 24442885
35. Sircar G., Goswami R.P., Sircar D., Ghosh A., Ghosh P. Intravenous Cyclophosphamide vs Rituximab for the Treatment of Early Diffuse Scleroderma Lung Disease: Open Label, Randomized, Controlled Trial *Rheumatology* (Oxford). 2018;57(12):2106–2113. DOI: 10.1093/rheumatology/key213.
36. Ананьева Л.П., Конева О.А., Десинова О.В. и др. Влияние ритуксимаба на проявления активности и легочную функцию у больных системной склеродермией: оценка после года наблюдения. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(3):265–273. [Ananyeva L.P., Koneva O.A., Desinova O.V. et al. The effect of rituximab on activity and pulmonary function in patients with systemic scleroderma: evaluation after a year of follow-up. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya=Scientific and practical rheumatology*. 2019;57(3):265–273 (In Russ.)]
37. Saunders P., Tsipouri V., Keir G.J., et al. Rituximab versus cyclophosphamide for the treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease (RECITAL): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2017;18:275. DOI: 10.1186/s13063-017-2016-2.
38. O'Reilly S., Cant R., Ciechomska M., van Laar J.M. Interleukin-6: a new therapeutic target in systemic sclerosis? *Clin Trans Immunology*. 2013;2:e4. DOI: 10.1038/cti.2013.2.
39. Shima Y., Kuwahara Y., Murota H., et al. The skin of patients with systemic sclerosis softened during the treatment with anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab. *Rheumatology*. 2010;49:2408–2412. DOI: 10.1093/rheumatology/keq275.
40. Elhai M., Meunier M., Matucci-Cerinic M., et al. Outcomes of patients with systemic sclerosis-associated polyarthritis and myopathy treated with tocilizumab or abatacept: a EUSTAR observational study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1217–1220. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202657.
41. Khanna D., Denton C.P., Jhreis A., et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSS-cinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2016;387:2630–264. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00232-4
42. Khanna D., Lin C.J.F., Kuwana M., et al. Efficacy and Safety of Tocilizumab for the treatment of systemic sclerosis: results from a phase 3 randomized controlled trial in Proceedings of the 2018 ACR/ARHP. Annual Meeting. 2018;898.
43. Khanna D., Denton C.P., Lin C.J.F., et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSS-cinate). *Ann Rheum Dis*. 2018;77:212–220.
44. Zacay G., Levy Y. Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with tocilizumab: Case series and review of the literature. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2018;32(4):563–571. DOI: 10.1016/j.berh.2019.01.011.
45. Shima Y. The benefits and prospects of interleukin-6 inhibitor on systemic sclerosis. *MODERN RHEUMATOLOGY*. 2019;29(2):294–301. DOI: 10.1080/14397595.2018.1559909.
46. Fuschiotti P., Medsger T.A., Jr, Morel P.A. Effector CD8⁺T cells in systemic sclerosis patients produce abnormally high levels of interleukin-13 associated with increased skin fibrosis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(4):1119–1128. DOI: 10.1002/art.24432.
47. Khanna D., Spino K., Sindhu Johnson S., et al. Abatacept in Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis: Results of a Phase II Investigator-Initiated, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial *Arthritis & Rheumatology*. 2020;72(1):125–136.
48. Sierra-Sepúlveda A., Esquinca-González A., Benavides-Suárez S.A., et al. Systemic Sclerosis Pathogenesis and Emerging Therapies. *Fibroblast BioMed Research International*. 2019. 15 p. DOI: 10.1155/2019/4569826.
49. Allamore Y., Distler O., Jagerschmidt A., et al. Lysophosphatidic Acid Receptor 1 Antagonist SAR100842 for Patients With Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatology*. 2018;70(10):1634–1643. DOI: 10.1002/art.40547.
50. Cottin and Brown Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respiratory Research*. 2019;20:13. DOI: 10.1186/s12931-019-0980-7.
51. Spiera R., Hummers L., Chung L. Safety and efficacy of lenabasum in a phase 2 randomized, placebo-controlled trial in adults with systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2020. DOI: 10.1002/art.41294.
52. Misra D.P., Ahmed S., Agarwal V. Is biological therapy in systemic sclerosis the answer? *RheumatolInt*. 2020;40:679–694. DOI: 10.1007/s00296-020-04515-6.
53. Wollin L., Maillet I., Quesniaux V., et al. Antifibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;349:209–222. DOI: 10.1124/jpet.113.208223.
54. Wollin L., Wex E., Pautsch A., et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2015;45:1434–1445. DOI: 10.1183/09031936.00174914.
55. Tandon K., Herrmann F.E., Ayaub E., et al. Nintedanib attenuates the polarization of profibrotic macrophages through the inhibition of tyrosine phosphorylation on CSF1 receptor. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:A2397.
56. Huang J., Beyer C., Palumbo-Zerr K., et al. Nintedanib inhibits fibroblast activation and ameliorates fibrosis in preclinical models of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:883–890. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-207109.
57. Huang J., Maier C., Zhang Y., et al. Nintedanib inhibits macrophage activation and ameliorates vascular and fibrotic manifestations in the Fra2 mouse model of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1941–1948. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210823. PMID: 28814429
58. Wollin L., Ostermann A., Williams C. Nintedanib inhibits pro-fibrotic mediators from T cells with relevance to connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2017;50(Suppl. 61):PA903. DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.PA903
59. Ackermann M., Kim Y.O., Wagner W.L., et al. Effects of nintedanib on the microvascular architecture in a lung fibrosis model. *Angiogenesis*. 2017;20:359–372. DOI: 10.1007/s10456-017-9543-z. PMID: 28283856
60. Richeldi L., Du Bois R.M., Raghu G., et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370:2071–2082. DOI: 10.1056/NEJMoa1402584.
61. Lancaster L., Crestani B., Hernandez P., et al. Safety and survival data in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: pooled data from six clinical trials. *BMJ Open Respir Res*. 2019;6:e000397. DOI: 10.1136/bmjresp-2018-000397.
62. Wollin L., Distler J.H.W., Denton C.P., et al. Rationale for the evaluation of nintedanib as a treatment for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *J Scleroderma Relat Disord*. 2019. Epub ahead of print. DOI: 10.1177/2397198319841842
63. Richeldi L., Varone F., Bergna M., et al. Pharmacological management of progressive-fibrosing interstitial lung diseases: a review of the current evidence. *Eur Respir Rev*. 2018;27(150):180074. 2018. DOI: 10.1183/16000617.0074-2018
64. Wells A.U., Brown K.K., Flaherty K.R., et al. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. *Eur Respir J*. 2018;51:1800692. DOI: 10.1183/13993003.00692-2018.
65. Cottin V., Wollin L., Fischer A., Quaresma M., Stowasser S., Harari S. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur Respir Rev*. 2019;28(151):180100. Published 2019. DOI:10.1183/16000617.0100-2018.
66. Distler O., Highland KB, Gahlemane M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, Raghu G, Sauter W, Girard M, Alves M, Clerisme-Beatty E, Stowasser S, Tetzlaff K, Kuwana M, Maher TM; SENSICIS Trial Investigators. Nintedanib for Systemic Sclerosis-

- Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(26):2518–2528. doi: 10.1056/NEJMoa1903076
67. Fischer A., Distler J. Progressive fibrosing interstitial lung disease associated with systemic autoimmune diseases. *Clin Rheumatol*. 2019;38(10):2673–2681. DOI: 10.1007/s10067-019-04720-0.
68. Hoffmann-Vold A.-M., Weigt S.S., Saggarr R., et al. Endotype-phenotyping may predict a treatment response in progressive fibrosing interstitial lung disease. *E Bio Medicine* 2020. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.10.050
69. Flaherty K.R., Wells A.U., Cottin V.D., et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1718–1727. DOI: 10.1056/NEJMoa1908681.
70. ClinicalTrials.gov and EMD Serono Inc: National Library of Medicine (US), Abituzumab in SSc-ILD. Identifier NCT02745145. 2018. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02745145>
71. ClinicalTrials.gov and Matucci (MD): National Library of Medicine (US), Efficacy and Safety Study of p144 to Treat Skin Fibrosis in Systemic Sclerosis. Identifier NCT00574613. 2007. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00574613
72. Rice L.M., Padilla C.M., McLaughlin S.R., et al. Fresolimumab treatment decreases biomarkers and improves clinical symptoms in systemic sclerosis patients. *Te J Clin Invest*. 2015;125(7):2795–2807. DOI: 10.1172/JCI77958.
73. Khanna D. An Open-label, Phase II Study of the Safety and Tolerability of Pirfenidone in Patients with Scleroderma-associated Interstitial Lung Disease: the LOTUSS Trial. *J. Rheumatol*. 2016;43(9):1672–1679. DOI: 10.3899/jrheum.151322.
74. Weill D., Benden C., Corris P.A., Dark J.H., Davis R.D., Keshavjee S., et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:1–15. DOI: 10.1016/j.healun.2014.06.014.
75. Bernstein E.J., Peterson E.R., Sell J.L., et al. Survival of adults with systemic sclerosis following lung transplantation: a nationwide cohort study. *Arthritis Rheum*. 2015;67(5):1314–1322. DOI: 10.1002/art.39021.
76. Khan I.Y., Singer L.G., de Perrot M., et al. Survival after lung transplantation in systemic sclerosis. A systematic review. *Respir Med*. 2013;107(12):2081–2087. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.09.015.
77. Crespo M.M., Bermudez C.A., Dew M.A., et al. Lung Transplant in Patients with Scleroderma Compared with Pulmonary Fibrosis. Short- and Long-Term Outcomes. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(6):784–792. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201503-177OC.
78. Miele C.H., Schwab K., Saggarr R., et al. Lung Transplant Outcomes in Systemic Sclerosis with Significant Esophageal Dysfunction. A Comprehensive Single-Center Experience. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(6):793–802.
79. Fernández-Codina A., Berastegui C., Pinal-Fernández I., et al. Lung transplantation in systemic sclerosis: A single center cohort study *Joint Bone Spine*. 2018;85(1):79–84. DOI: 10.1016/j.jbspin.2017.03.012.
80. Nihtyanova S.I., Tang E.C., Coghlan J.G., Wells A.U., Black C.M., Denton C.P. Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease: A retrospective cohort study. *QJM*. 2009;103(2):109–115. DOI: 10.1093/qjmed/hcp174.
81. Khanna D., Distler J.H.W., Sandner P., et al. Emerging strategies for treatment of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*. 2016;1:186–193. DOI: 10.5301/jsrd.5000207

Ананьева Л.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6426-3248>

Перспективы применения упадацитиниба при ревматоидном артрите и других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Е.Л. Насонов^{1,2,*}, А.М. Лиля^{1,3}

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
² ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

¹ "V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology named", 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe highway, 34A;
² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Health of Russia 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8/2;
³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, 125993, Russian Federation, Moscow, Ulitsa Barrikadnaya, 2/1, building 1

Контакты: Насонов Евгений Львович; nasonov@irramn.ru

Contacts: Evgeniy Lvovich Nasonov; nasonov@irramn.ru

Поступила: 07.09.2020



Насонов Е.Л. — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»



Лила А.М. — д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

Расшифровка механизмов патогенеза ревматоидного артрита в сочетании с разработкой широкого спектра генно-инженерных биологических препаратов относятся к числу крупных достижений медицины XXI в. Новое направление фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний связано с созданием «таргетных» пероральных лекарственных противовоспалительных препаратов, к которым относятся ингибиторы янус-киназы. Представителем класса этих ингибиторов является упадацитиниб, который зарегистрирован для лечения ревматоидного артрита и проходит клинические испытания при анкилозирующем спондилите, псориатическом артрите и других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. В обзоре представлены новые данные, касающиеся эффективности и безопасности упадацитиниба при ревматоидном артрите.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ингибиторы JAK, упадацитиниб

Для цитирования: Насонов Е.Л., Лила А.М. Эффективность и безопасность упадацитиниба при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2020;58(5):532–543.

THE PROGRESS OF RHEUMATOLOGY IN THE 21ST CENTURY POTENTIAL USES OF UPADACITINIB IN RHEUMATOID ARTHRITIS AND OTHER INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

Evgeniy L. Nasonov^{1,2}, Aleksander M. Lila^{1,3}

The explanation of the mechanisms underlying the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA), along with the development of a wide range of biologics (bDMARDs), is among the major achievements of medicine in the 21st century. A new direction in the pharmacotherapy of inflammatory rheumatic diseases is associated with the development of "targeted" oral anti-inflammatory drugs, which include Janus kinase (JAK) inhibitors. One representative of the class of JAK inhibitors is upadacitinib (UPA), which has been registered for the treatment of RA and is undergoing clinical studies in patients with ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and other inflammatory rheumatic diseases. This review presents new data on the efficacy and safety of UPA in RA.

Key words: rheumatoid arthritis; JAK inhibitors; upadacitinib.

For citation: Nasonov E.L., Lila A.M. The progress of rheumatology in the 21st century potential uses of upadacitinib in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice 2020;58(5):532–543 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-532-543

Расширение знаний о механизмах патогенеза иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), стимулировавших разработку широкого спектра новых противовоспалительных препаратов, относится к числу крупных достижений медицины XXI в. [1, 2]. В этом ряду особое место занимают ингибиторы янус-киназ (Janus kinase — JAK) [3, 4], внедрение которых в клиническую практику существенно расширило возможности фармакотерапии ревматоидного артрита (РА) и других ИВРЗ. Наряду с тофацитинибом (ТОФА) [5, 6] и барицитинибом (БАРИ) [7, 8] недавно для лечения РА зарегистрирован новый ингибитор JAK — упадацитиниб (УПА) [9, 10], обсуждение перспектив применения которого в ревматологии является целью нашего обзора.

Материалы, касающиеся молекулярных механизмов, определяющих противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты ингибиторов JAK, суммированы в серии обзоров [3, 4, 11, 12]. Фармакологической «мишенью» для этих препаратов являются JAK (JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2 — tyrosine kinase 2) — центральные компоненты сигнального пути, включающего также рецепторы цитокинов типа I и типа II и факторы транскрипции STAT (signal transducer and activator of transcription), который регулирует передачу внутриклеточных сигналов от более чем 50 цитокинов, интерферонов (ИФН) и факторов роста. В зависимости от селективности к изоформам JAK препараты условно подразделяются на неселективные (пан)ингибиторы JAK и селективные ингибиторы JAK. Данные классических методов фармакологического тестирования *in vitro* и *ex vivo* (подавление активности рекомбинантных JAK, индуцированного цитокинами фосфорилирования STAT в различных клеточных линиях и др.) позволяют классифицировать УПА как селективный ингибитор JAK1. Согласно результатам «ферментного» метода УПА более чем в 40 раз селективней к JAK1, чем к JAK2, в 130 раз селективней к JAK1, чем к JAK3, в 190 раз селективней к JAK1, чем к TYK2 [13]. При использовании «клеточного» метода УПА в 60 раз сильнее ингибирует сигнализацию JAK1-зависимых цитокинов, в частности интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-2, интерферона (ИФН) γ , чем JAK2-зависимых цитокинов (эритропоэтин). Кроме того, УПА подавляет воспаление, гипертрофию синовиальной оболочки, деструкцию хряща и образование костных эрозий при введении крысам с экспериментальным артритом. Следует, однако, подчеркнуть, что селективность ингибиторов JAK является относительной, не всегда коррелирует с предполагаемой клинической эффективностью и развитием нежелательных лекарственных реакций (НЛР), зависит от дозы препаратов («терапевтическое окно» селективности), их способности к пенетрации внутрь клеток, генетического полиморфизма JAK [14–16].

Общая характеристика УПА в сравнении с ТОФА и БАРИ представлена в таблице 1.

Эффективность терапии УПА

Исследования фаз I и II

В исследовании фазы I (здоровые добровольцы) было показано, что УПА имеет благоприятный профиль безопасности в «супратерапевтической» дозе 48 и 24 мг 2 раза в день в течение 14 и 27 дней [17]. Фармакокинетический профиль УПА характеризуется коротким периодом полувыведения, отсутствием аккумуляции и взаимодействия с метотрексатом (МТ) [18].

В рамках фазы II было проведено 2 рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) (BALANCE-1 и BALANCE-2), в первое из которых вошли пациенты, резистентные к терапии ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО) α [19], а во второе — МТ [20]. В обоих исследованиях оценивалась эффективность УПА в дозах 3, 6, 12 и 18 мг 2 раза в день. Кроме того, в исследование BALANCE-2 вошли пациенты, получавшие УПА в дозе 24 мг 2 раза в день. В обоих исследованиях достигнута «первичная» конечная точка: 20%-ное улучшение по ACR20 через 12 нед. (ACR20) по сравнению с плацебо (ПЛ), отмечено очень быстрое развитие эффекта (через 2 нед.), выход эффекта на «плато» при назначении УПА в дозах 6 и 12 мг 2 раза в день.

Исследования фазы III

Программа исследований УПА фазы III (SELECT) включает 7 международных РКИ (табл. 2), исследование SELECT-SUNRISE проводилось только в Японии [27]. В РКИ включались пациенты с активным РА, подавляющее большинство которых были серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП), не получавшими ранее терапии стандартными базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП), резистентными к МТ и другим сБПВП, генно-инженерным биологическим препаратам (ГИБП). Более половины пациентов получали терапию низкими дозами ГК (табл. 3).

Забегая вперед, следует подчеркнуть, что во всех РКИ достигнуты все планируемые «первичные» и «вторичные» конечные точки: клинические, рентгенологические, а также функциональные, отражающие качество жизни пациентов: HAQ-DI (Health Assessment Health Assessment Questionnaire Disability Index), FACIT-FATIGUE (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy — fatigue scale) и SF-36 (Short Form-36) [29, 30]. Особое внимание заслуживают материалы долгосрочных расширенных исследований (Long-Term Extension — LTE), в которые вошли пациенты, завершившие соответствующие РКИ и продолжающие принимать УПА в виде монотерапии или комбинированной терапии с БПВП: SELECT-COMPARE (72 нед.) [31], SELECT-MONOTHERAPY (84 нед.) [32], SELECT-EARLY (72 нед.) [33]. Существенных различий в эффективности терапии при использовании УПА в дозе 15 мг (УПА 15 мг) и 30 мг (УПА 30 мг) 1 раз в день отмечено не было, но при использовании УПА 30 мг наблюдалось увеличение риска НЛР. Поэтому именно УПА 15 мг назначался пациентам с РА, вошедшим в LTE, и официально зарегистрирован для лечения РА. Данные, касающиеся эффективности РКИ УПА (фаза III) при РА, суммированы в таблице 4.

В РКИ SELECT-NEXT [21] и SELECT-BEYOND [22] оценивалась эффективность УПА 15 и 30 мг (в комбинации сБПВП) у пациентов с рефрактерностью к терапии сБПВП и ГИБП соответственно. В обоих исследованиях через 12 нед. на фоне лечения УПА (15 и 30 мг) достигнуты «первичные» конечные точки, а именно эффекты по ACR20 и достижению низкой активности (DAS28-СРБ $\leq 3,2$).

Так, в исследовании SELECT-NEXT эффект ACR20 через 12 нед. отмечен у 65% пациентов УПА 15 мг, у 66% пациентов УПА 30 мг и у 36% в группе ПЛ ($p < 0,001$), а по DAS28-СРБ $\leq 3,2$ у 48, 48 и 17% пациентов соответственно ($p < 0,0001$).

Таблица 1. Сравнительная характеристика упадацитиниба, тофацитиниба, барицитиниба

	Упадацитиниб (Rinvoq/РАНВЗК)	Тофацитиниб (Xeljanz/Яквинус)	Барицитиниб (Olmiant/Олумиант)
Ингибция JAK	JAK1	JAK1>JAK3>JAK2>TYK2	JAK1=JAK2
Доза	15 мг 1 раз в день	5 мг 2 раза в день	2 мг 1 раз в день
Лицензированные показания	Ревматоидный артрит	Ревматоидный артрит Псориатический артрит Язвенный колит	Ревматоидный артрит
Одобрение	FDA – 2019 EMA – 2019 Россия – 2019	FDA – 2012 EMA – 2017 Россия – 2013	FDA – 2018 EMA – 2017 Россия – 2018
Регистрация	Не известно	Более 80 стран	Более 50 стран
Фармакокинетика	Tmax 2–4 часа; t1/2 8–14 часов	Tmax 0.5–1 час; t1/2 3.3 часа	Tmax 2–4 часа; t1/2 8–14 часов
IC50	IC50JAK1 45 nM IC50JAK2 109 nM IC50JAK3 2.1 µM IC50TYK2 4.7 µM	IC50JAK1 3.2 nM IC50JAK2 4.2 nM IC50JAK3 1.6 nM IC50TYK2 34 nM	IC50JAK1 5.9 nM IC50JAK2 5.7 nM IC50JAK3 420 nM IC50TYK2 60 nM
Лекарственные взаимодействия	Ингибиторы CYP3A4 (кетконазол) и индукторы (рифампицин)	Ингибиторы CYP3A4 (кетконазол)	Ингибиторы OAT3 и CYP3A4 (кетконазол) и индукторы (рифампицин)
Почечная недостаточность	Пациентам с нарушением функции почек легкой, умеренной или тяжелой степени коррекция дозы препарата не требуется. Не исследовался у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности	При мягкой (КК 50–89 мл/мин и умеренной (КК 30–49 мл/мин) ХПН модификация дозы не требуется. При тяжелой ХПН (КК <30 мл/мин) не превышать дозе 5 мг/сутки	1 мг 1 раз в день при КК 30–60 мл/мин. Не рекомендуется при КК <30 мл/мин
Печеночная недостаточность	При мягкой (Child Pugh A) и умеренной (Child Pugh B) печеночной недостаточности модификация дозы не требуется. При тяжелой печеночной недостаточности (Child Pugh C) не рекомендуется	При мягкой (Child Pugh A) печеночной недостаточности модификация дозы не требуется. При умеренной (Child Pugh B) печеночной недостаточности рекомендуется доза 5 мг/день. При тяжелой печеночной недостаточности (Child Pugh C) не рекомендуется	При мягкой (Child Pugh A) умеренной (Child Pugh B) печеночной недостаточности модификация дозы не требуется. При тяжелой печеночной недостаточности (Child Pugh C) не рекомендуется
НЛР	Частые: инфекция верхних дыхательных путей (простуда, синусит), тошнота, кашель, лихорадка. Редкие: тяжелые инфекции, злокачественные новообразования, тромбоз, желудочно-кишечные перфорации, нарушение лабораторных параметров, эмбриофетальная токсичность. Очень редкие: кардиоваскулярные катастрофы	Частые: инфекция верхних и нижних дыхательных путей, инфекция HZ, инфекция мочеполовых путей, тошнота, рвота, боли в животе, гастрит, сыпь, увеличение массы тела, анемия, лейкопения, увеличение концентрации печеночных трансаминаз. Редкие: туберкулез, дивертикулит, пиелонефрит, целлюлит, вирусный гастроэнтерит, увеличение креатинина, ХС, ЛНП	Частые: инфекция верхних и нижних дыхательных путей, инфекция HZ, инфекция мочеполовых путей, пневмония, тромбоцитоз. Редкие: лейкопения, увеличение КФК, триглицеридов, увеличение массы тела
Программа клинических исследований	ПсА – фаза III АС – фаза II/III ЯК – фаза III БК – фаза III ГКА – фаза III АД – фаза III	СпА – фаза III Псориаз – фаза III ЮИА – фаза III СКВ – фаза II БК – фаза II Гнездная алоpecia – фаза IV Увеит – фаза II Склерит – фаза II ДКВ – фаза II ДМ – фаза I ССД – фаза I	АД – фаза III Алоpecia – фаза III СКВ – фаза III ЮИА – фаза III Псориаз – фаза II ГКА – фаза II

Примечание: КК – клиренс креатинина; ХПН – хроническая почечная недостаточность; ПсА – псориатический артрит; АС – анкилозирующий спондилит; СпА – спондилоартрит; ЯК – язвенный колит; БК – болезнь Крона; ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; АД – атопический дерматит; ГКА – гигантоклеточный артериит; СКВ – системная красная волчанка; ДКВ – дискоидная красная волчанка; ДМ – дерматомиозит; ССД – системная склеродермия; ХС – холестерин; ТГ – триглицериды; ЛНП – липопротеины низкой плотности; HZ – herpes zoster; IC50 – концентрация полумаксимального ингибирования; Tmax – время достижения максимальной концентрации вещества в плазме крови; t1/2 – период полувыведения.

Таблица 2. Общая характеристика РКИ (фаза III) упадацитиниба при ревматоидном артрите

	SELECT-EARLY [23]	SELECT-NEXT [21]	SELECT-MONOTHERAPY [25]	SELECT-COMPARE [24, 28]	SELECT-BYOND [22]	SELECT-CHOICE [26]
Популяция	Не получавшие МТ	Резистентные к сБВП	Резистентные к МТ	Резистентные к МТ	Резистентные к ГИБП	Резистентные к ГИБП
Число пациентов	1002	661	648	1629	499	657
Базовая терапия	Нет	БПВП	Нет	МТ	БПВП	БПВП
УПА, дозы (однократно)	7.5, 15, 30 мг в день	15, 30 мг в день	15, 30 мг в день	15 мг в день	15, 30 мг в день	15 мг в день
Препарат сравнения	МТ	ПЛ	МТ	ПЛ, АДА	ПЛ	АБЦ
Первичные конечные точки	ACR20/50 DAS28-CPБ ≤ 2.6 (12 нед.)	ACR20 DAS28-CPБ ≤ 3.2 (12 нед.)	ACR20 DAS28-CPБ ≤ 2,6 (14 нед.)	ACR20 DAS28-CPБ ≤ 2.6 (12 нед.)	ACR20 DAS28-CPБ ≤ 3.2 (12 нед.)	Динамика DAS28-CPБ (12 нед., non-inferiority)
Длительность основного периода исследования	48 нед.	12 нед.	14 нед.	48 нед.	24 нед.	24 нед.
Оценка рентгенологического прогрессирования	mTSS (24 нед.) (96 нед.)	Нет	Нет	mTSS (26 нед.) (96 нед.)	Нет	Нет

Примечание: mTSS – modified total Sharp score; УПА – упадацитиниб; МТ – метотрексат; АБЦ – абатацепт; АДА – адалимумаб; ПЛ – плацебо; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; DAS – Disease Activity Score; ACR – American College of Rheumatology; CPБ – С-реактивный белок.

Таблица 3. Общая характеристика пациентов с ревматоидным артритом, включенных в РКИ (фаза III) упадацитиниба

	SELECT-EARLY [23]	SELECT-NEXT [21]	SELECT-MONOTHERAPY [25]	SELECT-COMPARE [24, 28]	SELECT-BYOND [22]	SELECT-CHOICE [26]
Возраст, годы (SD)	51.9 (12.88)	55.3 (11.47)	54.5 (12.20)	54.2 (12.08)	56.3 (11.34)	55.8 (11.44)
Мужчины, %	24	17.6	19.8	20.0	16.5	17.8
Длительность РА, средняя (SD)	2.9 (5.38)	7.3 (7.89)	7.5 (8.88)	8.1 (7.73)	12.4 (9.38)	12.4 (9.49)
ЧБС, средняя (SD)	25.4 (14.42)	25.2 (13.80)	24.5 (15.10)	26.4 (15.15)	27.8 (16.31)	23.9 (13.77)
ЧПС, средняя (SD)	17 (10.75)	16.0 (10.04)	16.4 (10.94)	16.6 (10.31)	17.0 (10.75)	14.2 (7.60)
DAS28-CPБ, средняя (SD)	5.9 (0.97)	5.7 (0.97)	5.6 (0.92)	5.8 (0.97)	5.9 (0.95)	5.7 (0.90)
РФ +, %	79.7	73.8	71.4	80.9	73	62.4
АЦЦП +, %	81.4	79.1	73.3	80.6	72.6	
Прием ГИБП в анамнезе, %	Нет	12.2	Нет	Нет	100	100
Неэффективность ГИБП в анамнезе, %	Нет	Нет	Нет	Нет		
1 МД и ≤ 2 ГИБП					70.7	68.8
> 1 МД и > 2 ГИБП					29.3	32.2
Прием ГК, %	46.06	43.3	51.61	59.6	50.6	55.8
Доза ГК, средняя (SD)	6.4 (3.10)	6.0 (2.36)	6.1 (2.52)	6.2 (2.27)	5.37 (2.37)	6.1 (2.50)
Прием БПВП в анамнезе	Нет		Да	Да		Нет данных
только МТ, %		55.5			73.3	
МТ + другие БПВП, %		21.4			11.8	
Другие БПВП		23.3			14.9	
Прием МТ в период РКИ, %	Нет	76.5	100	100	БПВП	БПВП
Доза МТ, средняя (SD)		17.0 (4.87)	16.8 (4.21)	17.0 (4.17)		Нет данных

Примечание: МД – механизм действия; ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; SD – standard deviation.

В исследовании SELECT-BEYOND, в которое вошла наиболее тяжелая популяция пациентов с РА (рефрактерность к лечению одним или несколькими ГИБП), на фоне УПА 15 мг и УПА 30 мг отмечена быстрая положительная динамика активности РА. Через 12 нед. эффект ACR20 имел место у 65% УПА 15 мг, у 56% пациентов УПА 30 мг и только у 28% пациентов в группе ПЛ ($p < 0,0001$), а низкая активность DAS28-CPБ $\leq 3,2$ у 43, 42 и 14% пациентов ($p \leq 0,0001$), соответственно.

Исследования SELECT-EARLY [23, 33] и SELECT-MONOTHERAPY [25] были посвящены анализу эффективности монотерапии УПА у пациентов, не получавших МТ (ранний РА) и резистентных к МТ соответственно. В качестве активного «компаратора»

в обоих исследованиях в группах сравнения пациенты получали МТ.

В SELECT-EARLY [23, 33] вошли пациенты с факторами риска неблагоприятного прогноза (≥ 1 эрозии в мелких суставах кистей при рентгенологическом исследовании, позитивными результатами по РФ и АЦЦП), которые были рандомизированы на 3 группы; УПА 15 мг, УПА 30 мг и МТ. Исследование SELECT-EARLY включало 2 этапа. В течение этапа 1 (48 нед.) проводилось РКИ, в котором сравнивалась эффективность монотерапии УПА (15 и 30 мг) и МТ (титрование дозы до 20 мг/нед. в течение 8 нед.). Этап 2 (длительность до 4 лет) представлял собой LTE, в течение которого пациенты получали терапию в открытом режиме. Добавление (rescue)

Таблица 4. Эффективность уадацитиниба при ревматоидном артрите (по данным РКИ фазы III)

	ACR20	ACR50	ACR70	Низкая активность (DAS28-CPB ≤3.2)	Ремиссия (DAS28-CPB ≤2.6)
SELECT-COMPARE (через 12 недель)					
УПА + МТ (n=651)	71%	45%	26%	49%	29%
АДА + МТ (n=327)	63%*	29%**	15%**	29%**	18%**
ПЛ (n=651)	36%**	15%**	5%**	14%**	6%**
SELECT-NEXT (через 12 недель)					
УПА (n=221)	64%	38%	21%	48%	31%
ПЛ (n=221)	36%**	15%**	6%**	17%**	10%**
SELECT-MONOTHERAPY (14 недель)					
УПА (n=217)	68%	42%	23%	45%	28%
МТ (n=216)	41%**	15%**	3%**	19%**	8%**
SELECT-BEYOND (12 недель)					
УПА+ сБПВП (n=169)	65%	34%	12%	43%	29%
ПЛ+сБПВП (n=164)	28%**	12%**	7%**	14%**	10%**
SELECT-CHOICE (12 недель)					
УПА + сБПВП (n=303)	75.6%	46.2%	21.5%	49.8%	30.0%
АБЦ + сБПВП (n=309)	66.3%*	34.3%***	13.6%***	28.8%**	12.3%**

Примечание: * $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.001$; *** $p \leq 0.01$.

Таблица 5. Эффективность терапии УПА по данным SELECT-EARLY

Параметры	24 недели			72 недели		
	МТ	УПА 15 мг	УПА 30 мг	МТ	УПА 15 мг	УПА 30 мг
ACR20, %	59	78***	79***	50	71***	72***
ACR50, %	33	60***	66***	39	62***	67***
ACR70, %	19	45***	50***	26	47***	54***
DAS28-CPB ≤3,2, %	нд	нд	нд	38	63***	69***
DAS28-CPB ≤2,6, %	19	48***	50***	28	52***	61***
CDAI ≤10,0, %	38	56***	61***	42	60***	69***
CDAI ≤2,8, %	11	28***	20***	19	35***	44***
SDAI ≤11,0, %	37	57***	60***	нд	нд	нд
SDAI ≤3,3, %	9	28***	30***	нд	нд	нд
Ремиссия Boolean, %	7	24***	25***	13	29***	33***

Примечание: *** $p < 0,0001$; нд – нет данных.

Таблица 6. Эффективность уадацитиниба и метотрексата при раннем ревматоидном артрите

Параметры	МТ (n=99)	УПА 15 мг (n=98)	УПА 30 мг (n=73)
ACR20, %	63	85***	84**
ACR50, %	35	66***	75***
ACR70, %	22	49***	62***
DAS28-CPB ≤3,2, %	34	64***	65***
DAS28-CPB ≤2,6, %	20	55***	60***
CDAI ≤10,0, %	42	59*	69***
CDAI ≤2,8, %	11	35***	40***
Ремиссия Boolean, %	7	34***	37***
Отсутствие прогрессирования деструкции суставов, %	66	83*	95***

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$; *** $p < 0,001$.

сопутствующей терапии пациентам, которые не достигли 20% улучшения по числу ЧБС (число болезненных суставов) и ЧПС (число припухших суставов), было возможно на 12-й и 26-й неделе. Среди 945 рандомизированных пациентов 781 (83%) закончил этап 1. Через 24 нед. эффективность терапии ACR50 составила 52,1 и 56,4% в группах УПА 15 и 30 мг соответственно, а в контроле МТ 28,3%,

по DAS28-CPB ≤2,6 (клиническая ремиссия) у 48,3, 50,0 и 18,5% пациентов соответственно ($p \leq 0,001$, во всех случаях).

Как видно из таблицы 5, лечение УПА 15 и 30 мг ассоциировалось со стабильным статистически достоверным снижением активности РА (по сравнению с монотерапией МТ) вплоть до 72 нед.

Кроме того, среди пациентов, достигших эффекта по ACR50 через 12 нед., у значительно большего числа пациентов, получавших УПА 15 и 30 мг, отмечено $\geq 50\%$ улучшение 5 компонентов критериев ACR, включая боль, общее улучшение по мнению врача и пациента, HAQ-DI и СРБ, чем в группе МТ [34].

Важные результаты были получены в рамках субанализа SELECT-EARLY, в котором оценивались эффективность УПА и МТ в группах пациентов с РА ($n=270$) при очень раннем назначении препаратов (в пределах 90 дней от момента постановки диагноза) [35].

Как видно из таблицы 6, раннее назначение терапии УПА приводит к высокой частоте развития ремиссии (в том числе по Boolean) и подавлению деструкции суставов. Фактически SELECT-EARLY является одним из немногих исследований, продемонстрировавших преимущества «альтернативной» противовоспалительной терапии по сравнению с высокими дозами МТ у пациентов с ранним РА.

В исследование SELECT-MONOTHERAPY [25] были включены 648 пациентов, которые были рандомизированы на 3 группы: монотерапия УПА 15 мг, УПА 30 мг и МТ. Через 14 нед. эффективность терапии УПА 15 мг (ACR20) отмечена у 68% пациентов, УПА 30 мг — у 71% пациентов, а МТ — у 41% пациентов, а по DAS28-СРБ $< 3,2$ — у 45, 53 и 19% пациентов соответственно ($p < 0,001$, во всех случаях). В рамках программы LTE пациенты, получавшие МТ, через 14 нед. «переключались» на лечение УПА (15 или 30 мг) [32]. Как видно из таблицы 7, эффективность терапии у пациентов, «переключенных» с МТ на УПА 15 мг и 30 мг, такая же, как и у пациентов, изначально получавших УПА.

Представляют интерес материалы сравнения LTE SELECT-MONOTHERAPY и SELECT-NEXT, которые свидетельствуют об отсутствии достоверных различий в эффективности монотерапии УПА и комбинированной терапии УПА и сБПВП [36] (табл. 8).

В перспективе эти данные могут иметь очень важное значение для оптимизации лечения пациентов с РА, у которых развиваются НЛР или имеет место непереносимость сБПВП, в первую очередь МТ.

SELECT-COMPARE [24, 28] представляет собой самое крупное РКИ в рамках программы SELECT ($n=1629$), в которое были включены пациенты, резистентные к терапии МТ. Целью этого исследования было сравнить

Таблица 7. Эффективность терапии упацитинибом и метотрексатом (SELECT-MONOTHERAPY)

Параметры	МТ→УПА 15 мг	МТ→УПА 30 мг	УПА 15 мг	УПА 30 мг
ACR20, %	86	90	88	96
ACR50, %	71	68	71	78
ACR70, %	49	50	54	66
DAS28-СРБ $\leq 2,6$, %	56	63	60	77
DAS28-СРБ $\leq 3,2$, %	80	79	76	85
CDAI $\leq 10,0$, %	78	85	74	85
CDAI $\leq 2,8$, %	38	29	34	49
Ремиссия Boolean, %	27	23	26	41

эффективность УПА и моноклональных антител (мАТ) к фактору некроза опухоли (ФНО) α , адалимумаба (АДА). Пациенты были рандомизированы на 3 группы: УПА 15 мг, АДА (40 мг 1 раз в 2 нед.) и ПЛ. Через 12 нед. эффективность УПА достоверно превосходила ПЛ по ACR20 (72% против 36%) и DAS28-СРБ $\leq 2,6$ (29% против 6%) ($p < 0,0001$, в обоих случаях). Отмечена достоверно более высокая эффективность УПА по сравнению с АДА по DAS28-СРБ $\leq 3,3$ (45% против 29%; $p < 0,001$). На 12-й неделе терапии УПА превосходил АДА по ACR50 (45% против 29%, $p < 0,001$), снижению боли (–32 против –25 по ВАШ, $p < 0,001$) и индексу HAQ-DI (–0,6 против –0,5, $p < 0,01$). С 12-й по 26-ю неделю пациенты с недостаточным эффектом АДА «переключались» на прием УПА или наоборот. Замена одного препарата на другой приводила к повышению эффективности терапии (число пациентов, достигших CDAI ≤ 10), но в большей степени АДА на УПА (53%), чем УПА на АДА (41%) [37]. Материалы LTE SELECT-COMPARE [31] подтверждают более высокую длительную эффективность (72 нед.) комбинированной терапии УПА и МТ по сравнению с АДА в комбинации с МТ (табл. 9).

При анализе данных исследований SELECT-EARLY и SELECT-COMPARE установлено, что монотерапия УПА или комбинированная терапия УПА подавляют прогрессирование деструкции суставов в большей степени, чем монотерапия МТ или комбинированная терапия АДА и МТ [38] (табл. 10).

Суммарный анализ результатов трех РКИ (SELECT-NEXT, SELECT-BYOND, SELECT-COMPARE) свидетельствует о том, что эффективность терапии УПА (15 и 30 мг)

Таблица 8. Сравнительная эффективность монотерапии упацитинибом (SELECT-MONOTHERAPY) и комбинированной терапии упацитинибом и сБПВП (SELECT-NEXT)

Параметры	Монотерапия УПА (14 нед.) SELECT-MONOTHERAPY			Комбинированная терапия УПА и сБПВП (12 нед.) SELECT-NEXT			Р (монотерапия против комбинированной терапии)	
	МТ ($n=216$)	УПА 15 мг ($n=217$)	УПА 30 мг ($n=215$)	ПЛ + МТ ($n=165$)	УПА 15 мг + МТ ($n=148$)	УПА 30 мг + МТ ($n=153$)	УПА 15 мг	УПА 30 мг
ACR20, %	41,2	67,7	71,2	38,2	66,2	65,4	0,962	0,561
ACR50, %	15,3	41,9	52,1	16,4	41,2	43,1	0,578	0,217
ACR70, %	2,8	22,6	33,0	4,8	20,9	26,1	0,172	0,134
DAS28-СРБ $\leq 3,2$, %	19,4	44,7	53,5	18,2	48,6	49,7	0,564	0,878
DAS28-СРБ $\leq 2,6$, %	8,3	28,1	40,9	9,7	28,4	30,7	0,594	0,142
CDAI $\leq 10,0$, %	24,5	34,6	46,5	20,6	41,2	43,8	0,164	0,661
CDAI $\leq 2,8$, %	0,9	12,9	19,5	3,0	9,5	13,7	0,063	0,069
Динамика HAQ-DI от исходной	–0,22	–0,56	–0,63	–0,32	–0,61	–0,60	0,593	0,108

Таблица 9. Длительная (72 нед.) эффективность упадацитиниба и адалимумаба (SELECT-COMPARE)

Параметры	УПА 15 мг + МТ (n=651)	АДА + МТ (n=327)
ACR20, %	64*	53
ACR50, %	51**	38
ACR70, %	38**	25
DAS28-CPB ≤2,6, %	41**	26
DAS28-CPB ≤3,2, %	49**	32

Примечание: * $p \leq 0,01$; ** $p \leq 0,001$.

Таблица 10. Влияние терапии УПА и АДА на прогрессирование деструкции суставов по сравнению с ПЛ (96 нед.)

Параметры	SELECT-EARLY			SELECT-COMPARE		
	УПА 30 мг (n=231)	УПА 15 мг (n=238)	МТ (n=186)	УПА 15 мг МТ (n=327)	ПЛ + МТ → УПА + МТ (n=529)	АДА + МТ (n=125)
Отсутствие прогрессирования деструкции суставов, %	91	89	76	82	77	75

в комбинации с сБПВП не зависит от исходной характеристики пациентов, включая пол, возраст, массу тела, длительность заболевания, серопозитивность по РФ и АЦЦП и концентрацию СРБ [39].

Недавно были представлены материалы РКИ SELECT-CHOICE [26], целью которого был анализ сравнительной эффективности УПА и блокатора костимуляции Т-лимфоцитов – абатацепта (АБЦ). Следует напомнить, что АБЦ представляет собой весьма эффективный и безопасный ГИБП [40], не уступающий по эффективности АДА [41]. В исследование были включены 612 пациентов, резистентных к одному (67%) или нескольким ГИБП, среди которых 303 пациента получали лечение УПА (15 мг), 309 пациентов АБЦ (стандартная доза, внутривенно). Как видно из таблицы 11, по всем стандартным параметрам эффективности УПА достоверно превосходил АБЦ через 12 и 24 нед.

Важное место в оценке эффективности терапии РА придают показателям, которые определяются как «состояние здоровья по мнению пациента» (patient-reported outcome, PRO) [42]. При анализе материалов исследований SELECT-NEXT и SELECT-BEYOND было показано, что УПА превосходит ПЛ в отношении таких параметров PRO, как боль, физические функции (HAQ-DI), усталость (FACIT-F), качество жизни (SF-36) [29, 30]. По данным РКИ SELECT-NEXT, лечение УПА (по сравнению с ПЛ) очень быстро (в течении первой недели) приводит к уменьшению утренней скованности ($p < 0,0001$), и эти различия сохраняются в течение 12 недель [21, 29]. В РКИ SELECT-COMPARE, было установлено, что УПА превосходит АДА по влиянию на индекс боли (–32,1 против –25,6 соответственно, $p \leq 0,001$) и положительной динамике HAQ-DI (–0,60 против –0,49 соответственно, $p \leq 0,01$) в течение 48 нед. [31].

Таблица 11. Эффективность упадацитиниба и абатацепта (SELECT-CHOICE)

Параметры	12 недель		24 недели	
	УПА 15 мг (n=303)	АБЦ (n=309)	УПА 15 мг (n=303)	АБЦ (n=309)
ACR20, %	75,6*	66,3	78,9	73,8
ACR50, %	46,2*	34,3	59,4*	49,5
ACR70, %	21,5**	13,6	37,3**	26,5
DAS28-CPB ≤2,6, %	30,0***	13,3	45,9***	31,4
DAS28-CPB ≤3,2, %	49,8***	28,8	62,7***	47,9

Примечание: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$.

Безопасность терапии УПА

Профиль безопасности УПА оценен в процессе интегрального анализа РКИ SELECT-NEXT, SELECT-BYOND, SELECT-EARLY, SELECT-MONOTHERAPY и SELECT-COMPARE [43], в который вошли 3833 пациента, получивших ≥ 1 дозы УПА, в том числе УПА 15 мг – 2630 пациентов и УПА 30 мг – 1204 пациента. НЛР оценивали как частоту явлений, скорректированных по длительности воздействия (exposure-adjusted event rate – EAERs) в пересчете на 100 человеко-лет (ЧЛ). Отдельно была проанализирована частота тяжелых и оппортунистических инфекций [44, 45] и венозных тромбозов [46]. Наиболее частыми НЛР (≥ 5 НЛР/100ЧЛ) у пациентов, получавших УПА 15 мг, были назофарингит (НФ), инфекция верхних дыхательных путей (ИВДП), бронхит, мочевиная инфекция (МИ), увеличение концентрации креатинфосфокиназы (КФК) и аспарагиновой трансаминазы (АСТ), а УПА (30 мг): ИВДП, МИ, увеличение КФК, НФ, бактериальный бронхит и инфекция Herpes Zoster (HZ). В целом частота НЛР и НЛР, приведших к прерыванию лечения на фоне лечения УПА 15 мг, МТ и АДА, была сходной и количество выше у пациентов, получавших УПА 30 мг, чем УПА 15 мг. Частота инфекции HZ была выше в группах пациентов, леченных УПА (15 и 30 мг), чем АДА и МТ. В подавляющем большинстве случаев (95%) имело место легкое течение инфекции HZ. Однако, по данным K Winthrop и соавт. [45], хотя частота инфекции HZ была выше у пациентов, получавших лечение УПА 30 мг, чем УПА 15 мг, в целом она была сопоставима с частотой инфекции у пациентов, леченных АДА в комбинации с МТ или монотерапией МТ. Факторами риска инфекции HZ были наличие HZ в анамнезе, проживание в азиатском регионе ($p \leq 0,01$) и возраст пациентов ≥ 65 лет. Частота венозного тромбоза (0,3–0,5/100ЧЛ), а также кардиоваскулярных осложнений и злокачественных новообразований была сходной с частотой этих осложнений в группах МТ+АДА и монотерапии МТ, за исключением небольшого увеличения частоты немеланомного рака кожи у пациентов, получавших УПА 30 мг. Факторами риска венозных тромбозов на фоне УПА было наличие этих осложнений в анамнезе, высокий индекс массы тела [46]. Всего было выявлено 6 случаев туберкулеза: 3 – у пациентов, получавших УПА 15 мг, 2 – УПА 30 мг и 2 – АДА. Частота летальных исходов не отличалась от популяционной, в большинстве случаев они были связаны с кардиоваскулярными осложнениями.

Данные метаанализов

Эффективность и безопасность УПА в сравнении с ПЛ, другими ингибиторами JAK и ГИБП была подтверждена в серии метаанализов и систематических обзоров [47–58]. Так, по данным сетевого метаанализа J. Роу и соавт. [57], в который были включены материалы основных РКИ ТОФА [59–62], РКИ БАРИ [63–65] и РКИ УПА [21, 24, 25, 27], получены следующие результаты. По таким параметрам, как ответ по ACR50 и клиническая ремиссия DAS28-СРБ $\leq 2,6$, через 12 нед. комбинированная терапия УПА 15 мг и сБПВП (43,4 и 29,8% пациентов соответственно) была более эффективна, чем ТОФА 5 мг (38,7 и 24,3% соответственно), БАРИ 2 мг (37,1 и 20,1% соответственно) и БАРИ 4 мг (36,7 и 22,8% соответственно). Сходные тенденции получены при анализе эффективности по ACR50/70 через 24 нед. Эффективность (ACR50) монотерапии УПА (у 38,5% пациентов) была выше, чем монотерапии ТОФА (у 18,3%). Следует подчеркнуть, что различия по эффективности между ингибиторами JAK носили количественный характер и были статистически недостоверны. Однако предварительные результаты анализа с использованием метода согласованного непрямого сравнения (Matching-Adjusted Indirect Comparison – MAIC), основанного на коррекции эффективности терапии в зависимости от клинко-демографических характеристик пациентов (возраст, пол, число припухших и болезненных суставов, СРБ и др.), свидетельствуют о более высокой эффективности УПА, чем ТОФА [58]. Через 3 мес. монотерапия УПА была эффективней (ACR70) комбинированной терапии ТОФА+МТ (различий 9,9%, $p<0,05$), комбинированная терапия УПА+МТ эффективней (ACR50), чем комбинированная терапия ТОФА+МТ (различия 12,9%, $p<0,05$). Через 6 мес. отмечена более высокая эффективность комбинированной терапии УПА+МТ, чем ТОФА+МТ, по следующим индексам активности: SDAI (различия 9,1%, $p<0,05$). CDAI (различия 7,5%, $p<0,05$) и DAS28-COЭ (различия 11,3%, $p<0,01$).

К. Bechman и соавт. [66] провели метаанализ частоты инфекционных осложнений, включая НЗ, по материалам 21 РКИ, в том числе 11 РКИ ТОФА ($n=5888$), 6 РКИ БАРИ ($n=3520$) и 4 РКИ УПА ($n=1736$). Риск заболеваемости (incidence rate ratio – IRR) в отношении тяжелых инфекционных осложнений составил для ТОФА 1,97 (95% ДИ: 1,41–2,68), для БАРИ – 3,16 (95% ДИ: 2,02–4,63) и для УПА 3,02 (95% ДИ: 0,98–7,04). Различия в значениях IRR для ТОФА (1,22, 95% ДИ: 0,60–2,45), БАРИ (0,80, 95% ДИ: 0,46–1,38) и УПА (1,14, 95% ДИ: 0,24–5,43) и ПЛ были статистически не достоверными. Значение IRR инфекции НЗ для ТОФА составило 2,58 (95% ДИ: 1,87–3,30), для БАРИ 3,16 (95% ДИ: 2,07–4,63) и УПА 2,41 (95% ДИ: 0,66–6,18). IRR при сравнении БАРИ и ПЛ был 2,86 (95% ДИ: 1,26–6,50), для ТОФА – 1,38 (95% ДИ: 0,66–2,88) и УПА – 0,78 (95% ДИ: 0,19–3,22). Таким образом, частота инфекций на фоне лечения ингибиторами JAK пациентов с РА была очень низкой, однако риск развития инфекции НЗ (3,22 на 100/ЧЛ) был выше, чем в популяции. Отмечена тенденция к более высокому риску инфекции НЗ на фоне лечения БАРИ, чем другими ингибиторами JAK, но эти различия были статистически не достоверными.

Данные метаанализов EULAR, свидетельствующие о сходной эффективности и безопасности ГИБП и ингибиторов JAK [47, 48], позволили включить УПА (наряду с ГИБП) в алгоритм лечения РА в качестве препарата «второго ряда» при недостаточной эффективности МТ (и других сБПВП) [67].

Анкилозирующий спондилит (АС)

Продемонстрирована эффективность УПА у пациентов с активным АС (модифицированные Нью-Йоркские критерии), не получавших лечение ГИБП, с неадекватным эффектом (непереносимостью) по крайней мере двух нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [68, 69]. В РКИ фазы II/III SELECT-AXIS 1 (продолжительность 104 нед.) были включены 197 пациентов, среди которых 93 пациента получали УПА (15 мг), 94 пациента – ПЛ. В качестве «первичной» конечной точки оценивали динамику ASAS40 (Assessment in SpondyloArthritis international Society 40%) через 14 нед. Значительно большее число пациентов, получавших УПА (52%), достигли эффекта ASAS40, чем в группе ПЛ (26%) ($p=0,0003$). Лечение УПА достоверно эффективнее ПЛ по влиянию на показатели качества жизни, включая ASAS HI (Assessment in SpondyloArthritis international Society Health index) и ASQoL (Ankylosing Spondylitis quality of life) [69]. Например, в группе УПА через 14 нед. нормализация ASAS HI (счет ≤ 5) отмечена у 44,6% пациентов, а в группе ПЛ только у 21,1% пациентов ($p<0,05$). Минимальные клинически значимые различия (minimal clinically important difference – MCID) по динамике ASAS HI имели место на фоне УПА у 44,7%, в группе ПЛ – у 27% ($p<0,05$), а по ASQoL – у 614 и 43% пациентов соответственно ($p<0,05$). Отмечена быстрая положительная динамика показателей качества жизни, наблюдаемая уже через 4 нед. от начала терапии.

Псориатический артрит (ПсА)

В рамках РКИ SELECT-PSA-1 эффективность и безопасность УПА по сравнению с АДА и ПЛ оценивалась у 1705 пациентов с активным ПсА [70], 82% из которых получали в прошлом МТ или другие сБПВП с недостаточным эффектом. Пациенты были рандомизированы на 4 группы (1:1:1:1): УПА 15 мг ($n=429$), УПА 30 мг ($n=423$), АДА ($n=429$) и ПЛ ($n=423$). «Первичной» конечной точкой был эффект ACR20 через 12 нед. Установлено, что лечение УПА ассоциируется со снижением активности ПсА. Эффект ACR20 отмечен у 70,6% пациентов, получавших УПА 15 мг, у 78,5% – УПА 30 мг и только у 36% в группе ПЛ ($p<0,01$ для УПА 15 и 30 мг по сравнению с ПЛ) и у 65% в группе АДА ($p<0,01$ по сравнению с УПА 15 и 30 мг). Отмечена более высокая эффективность УПА (15 и 30 мг) по сравнению с ПЛ, УПА 30 мг по сравнению с АДА при анализе «вторичных» конечных точек ACR50/70, а также динамике DAQ-DI и боли (только УПА 30 мг). Через 24 нед. на фоне УПА отмечено более выраженное замедление прогрессирования деструкции суставов (mTSS), чем в группе ПЛ ($p<0,001$). Частота НЛР у пациентов, получавших УПА 15 мг, АДА и ПЛ, не различалась, но умеренно возрастала у пациентов, получавших УПА 30 мг.

РКИ SELECT-PSA-2 было посвящено оценке эффективности УПА у пациентов ПсА, резистентных к ГИБП [71]. В исследование был включен 641 пациент (54,3% женщин, средняя продолжительность заболевания 10,1 года). 61% пациентов был резистентен к 1 ГИБП, 18% – к 2 ГИБП и 13% – к 3 и более ГИБП. Пациенты были рандомизированы на 3 группы (1:1:1): УПА 15 мг ($n=211$), УПА 30 мг ($n=218$) и ПЛ ($n=212$). Через 12 нед. эффект по ACR20 составил в сравниваемых группах 59,5, 63,8 и 24,1% соответственно ($p<0,0001$ в обоих случаях). УПА превосходил ПЛ и при анализе «вторичных» конечных точек, включая эффект по ACR50/70, динамике

HAQ-DI, SF-36, FACIT-F и SAPS (Self-Assessment of Psoriasis Symptoms). Как и в предыдущих исследованиях, частота НЛР в группах УПА 15 мг и ПЛ не отличалась, но умеренно возросла на фоне лечения УПА 30 мг.

Перспективы

Данные, полученные в процессе широкомасштабных РКИ в рамках программы SELECT, свидетельствуют о том, что в арсенал фармакотерапии РА достойно вошел УПА — «таргетный» пероральный БПВП, широкое применение которого в перспективе может способствовать изменению парадигмы фармакотерапии этого заболевания. Отметим некоторые факты, подтверждающие это положение.

Продemonстрирована высокая эффективность монотерапии УПА при раннем РА (SELECT-EARLY), существенно превосходящая монотерапию МТ, которая рассматривается как «золотой стандарт» лечения этого заболевания [67, 72]. Эти данные позволяют обсуждать потенциальную возможность применения УПА в качестве «первого» БПВП у пациентов с высокой активностью РА и факторами риска неблагоприятного прогноза, у которых невозможно назначить оптимальные дозы МТ из-за плохой переносимости или риска развития НЛР. Однако, поскольку имеются данные о более высокой эффективности и переносимости подкожного (п/к) МТ (по сравнению с пероральной формой препарата) [72], особенно в комбинации с ГК, целесообразно проведение специальных РКИ, посвященных сравнению эффективности и безопасности терапии УПА и МТ (п/к) в виде монотерапии или в комбинации с ГК.

Известно, что у трети пациентов с развернутым РА имеет место плохая приверженность к лечению МТ из-за развития НЛР или плохой субъективной переносимости [73–75]. Поэтому привлекают внимание данные о том, что монотерапия УПА (SELECT-MONOTHERAPY) не отличается по эффективности от комбинированной терапии УПА и МТ. К достоинствам УПА также следует отнести его более высокую эффективность по сравнению с АДА (SELECT-COMPARE) и АБЦ (SELECT-CHOICE) и у пациентов, резистентных к одному или нескольким ГИБП (SELECT-BEYOND). Все это вместе взятое расширяет возможности фармакотерапии наиболее «тяжелых» пациентов, страдающих РА [76]. Принимая во внимание неблагоприятные последствия длительной терапии ГК, связанные с развитием НЛР [77], в перспективе заслуживает специального анализа возможность снижения дозы или отмены ГК на фоне лечения УПА пациентов с развернутым РА. Напомним, что 40–60% пациентов, принявших участие в программах SELECT, получали поддерживающую терапию ГК (табл. 3). Следует особо подчеркнуть, что проблема оптимизации терапии ГК при РА стала особенно актуальной в период пандемии коронавирусной болезни 2019 (COVID-19), поскольку длительный прием ГК является одним из факторов риска тяжелого течения этого инфекционного заболевания [78]. В отношении перспектив дальнейших исследований УПА при РА заслуживает изучения возможность снижения дозы УПА у пациентов, достигших ремиссии заболевания, как это было показано ранее, у пациентов, получавших лечение БАРИ [79].

Эффективность УПА (и других ингибиторов JAK) при РА теоретически хорошо обоснована [80, 81]. В рамках исследований SELECT-NEXT и SELECT-BEYOND было показано, что снижение активности РА на фоне лечения УПА ассоциируется с нормализацией

концентрации в сыворотках пациентов ключевых иммунологических биомаркеров, участвующих в патогенезе РА, а именно ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-18, ИФН- γ , ИФН- α , ИФН- β , ФНО- α , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), хемокины (CCL23, CCL7), матриксная металлопротеиназа (ММП) 3, S100A12 (S100 calcium-binding protein A12), отражающих активацию макрофагов, миелоидных клеток и лимфоцитов [82]. Выраженные противовоспалительные и иммуномодулирующий эффекты УПА подтверждены при анализе экспрессии генов (более 100 транскриптов иРНК) в образцах цельной крови (Affymetrix Clarion S HT microarray), полученных от пациентов РА, вошедших в РКИ SELECT-NEXT [83]. В этом исследовании продемонстрирована ингибция экспрессии генов широкого спектра цитокинов (IFNA, IFNB, IFNG, IL2, IL5, IL6, IL7, IL15, IL21, CSF-2, OSM, TGFB, TNFA), внутриклеточных сигнальных молекул (STAT, JAK, SYK, PI3K, PRKCA), сигнальных путей Toll-подобных рецепторов (TLR2, TLR3, TLR4, TLR9), а также других «провоспалительных» путей, участвующих в активации врожденного и приобретенного иммунитета, миграции лейкоцитов, фагоцитарной активности. Важные данные получены при сравнении молекулярных эффектов УПА и АДА (SELECT-COMPARE) с использованием протеомного анализа (Olink platform) [84]. Оказалось, что лечение УПА и АДА приводит к снижению концентрации биомаркеров, ассоциирующихся с функциональной активностью нейтрофилов/макрофагов, но УПА в большей степени влиял на «иммунные» белки, участвующие в реализации Т-клеточного иммунного ответа, а АДА — в регуляции М1 («воспалительных») макрофагов. На фоне лечения АДА клинический эффект коррелировал со снижением IL6, TNFRSF1A, MMP10, IL2RA, PLAUR, CCL2, TNFRSF10C, SERPINE1, а УПА — с IL17A, IL17C, CCL11, CCL20, TIMP4. В целом лечение УПА сопровождалось ингибцией более широкого спектра «провоспалительных» медиаторов, чем АДА, что соответствует данным исследования SELECT-COMPARE, свидетельствующим о более высокой клинической эффективности УПА по сравнению с АДА. Примечательно, что из 184 исследованных белков ни один одновременно не был связан с клиническим эффектом обоих препаратов.

В заключение необходимо подчеркнуть, что, несмотря на веские теоретические предпосылки, убедительные результаты РКИ и длительных исследований в рамках LTE о высокой эффективности и безопасности УПА, истинное место этого препарата в лечении РА может быть определено только в процессе его применения в реальной клинической практике в сопоставлении с другими ингибиторами JAK и ГИБП в рамках международных и национальных регистров.

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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Baker K.F., Isaacs J.D. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):175–187. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
- Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):409–419. [Nasonov E.L. 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
- Schwartz D.M., Kanno Y., Villarino A., et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(12):843–862. DOI: 10.1038/nrd.2017.201
- Насонов Е.Л., Лиля А.М. Ингибиторы Янус-киназы при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):8–16. [Nasonov E.L., Lila A.M. 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
- Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Лиля А.М. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть I). Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):62–79. [Nasonov E.L., Avdeeva A.S., Lila A.M. Efficacy and safety of tofacitinib for immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (Part I). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):62–79 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-62-79
- Dhillon S. Tofacitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2017;77(18):1987–2001. DOI: 10.1007/s40265-017-0835-9
- Насонов Е.Л., Лиля А.М. Барicitиниб: новые возможности фармакотерапии ревматоидного артрита и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2020;58(3):304–316. [Nasonov E.L., Lila A.M. 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
- Al-Salama Z.T., Scott L.J. Baricitinib: A review in rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2018;78(7):761–772. DOI: 10.1007/s40265-018-0908-4
- Serhal L., Edwards C.J. Upadacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(1):13–25. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1544892
- Tanaka Y. A review of upadacitinib in rheumatoid arthritis [published online ahead of print, 2020]. *Mod Rheumatol*. 2020;1–9. DOI: 10.1080/14397595.2020.1782049
- Villarino A.V., Kanno Y., O'Shea J.J. Mechanisms and consequences of Jak-STAT signaling in the immune system. *Nat Immunol*. 2017;18(4):374–384. DOI: 10.1038/ni.3691
- Hosseini A., Gharibi T., Marofi F., Javadian M., Babaloo Z., Baradaran B. Janus kinase inhibitors: A therapeutic strategy for cancer and autoimmune diseases. *J Cell Physiol*. 2020;235(9):5903–5924. DOI: 10.1002/jcp.29593
- Parmentier J.M., Voss J., Graff C., et al. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494). *BMC Rheumatol*. 2018;2:23. DOI: 10.1186/s41927-018-0031-x
- McInnes I.B., Byers N.L., Higgs R.E., et al. Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):183. DOI: 10.1186/s13075-019-1964-1
- Choy E.H. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(6):953–962. DOI: 10.1093/rheumatology/key339. Erratum in: *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jun 1;58(6):1122.
- Dowty M.E., Lin T.H., Jesson M.I., et al. Janus kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis demonstrate similar profiles of in vitro cytokine receptor inhibition. *Pharmacol Res Perspect*. 2019;7(6):e00537. DOI: 10.1002/prp.2.537
- Mohamed M.F., Camp H.S., Jiang P., Padley R.J., Asatryan A., Othman A.A. Pharmacokinetics, safety and tolerability of ABT-494, a novel selective JAK 1 inhibitor, in healthy volunteers and subjects with rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(12):1547–1558. DOI: 10.1007/s40262-016-0419-y
- Veeravalli V., Dash R.P., Thomas J.A., et al. Critical Assessment of Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Potential of Tofacitinib, Baricitinib and Upadacitinib, the Three Approved Janus Kinase Inhibitors for Rheumatoid Arthritis Treatment. *Drug Saf*. 2020;43(8):711–725. DOI: 10.1007/s40264-020-00938-z
- Kremer J.M., Emery P., Camp H.S., et al. A Phase IIb Study of ABT-494, a Selective JAK-1 Inhibitor, in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(12):2867–2877. DOI: 10.1002/art.39801
- Genovese M.C., Smolen J.S., Weinblatt M.E., et al. Efficacy and Safety of ABT-494, a Selective JAK-1 Inhibitor, in a Phase IIb Study in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(12):2857–2866. DOI: 10.1002/art.39808
- Burmester G.R., Kremer J.M., Van den Bosch F., et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391(10139):2503–2512. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31115-2
- Genovese M.C., Fleischmann R., Combe B., et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391(10139):2513–2524. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31116-4
- van Vollenhoven R., Takeuchi T., Pangan A.L., et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib Monotherapy in Methotrexate-naïve Patients with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis (SELECT-EARLY): A Randomized, Double-blind, Active-comparator, Multi-center, Multi-country Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2020;10.1002/art.41384. DOI: 10.1002/art.41384
- Fleischmann R., Pangan A.L., Song I.H., et al. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(11):1788–1800. DOI: 10.1002/art.41032
- Smolen J.S., Pangan A.L., Emery P., et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study [published correction appears in *Lancet*. 2019 Jun 29;393(10191):2590]. *Lancet*. 2019;393(10188):2303–2311. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30419-2
- Rubbert-Roth A., Enejosa J., Pangan A.L., Haraoui B., Rischmuller M., Khan N., Zhang Y., Martin N., Xavier R.M. Trial of Upadacitinib or Abatacept in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2020;383(16):1511–1521. DOI: 10.1056/NEJMoa2008250
- Kameda H., Takeuchi T., Yamaoka K., Oribe M., Kawano M., Zhou Y., Othman A.A., Pangan A.L., Kitamura S., Meerwein S., Tanaka Y. Efficacy and safety of upadacitinib in Japanese patients with rheumatoid arthritis (SELECT-SUNRISE): a placebo-controlled phase IIb/III study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(11):3303–3313. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa084.
- Fleischmann R.M., Genovese M.C., Enejosa J.V., et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):1454–1462. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215764
- Strand V., Pope J., Tundia N., et al. Upadacitinib improves patient-reported outcomes in patients with rheumatoid arthritis

- and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: results from SELECT-NEXT [published correction appears in *Arthritis Res Ther.* 2020 Jun 9;22(1):137]. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):272. DOI: 10.1186/s13075-019-2037-1
30. Strand V., Schiff M., Tundia N., et al. Effects of upadacitinib on patient-reported outcomes: results from SELECT-BEYOND, a phase 3 randomized trial in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):263. DOI: 10.1186/s13075-019-2059-8
31. Fleischmann R., Song I.H., Enejosa J., et al. [THU0201]. Long-term safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: results at 72 weeks from the SELECT-COMPARE study. *Ann Rheum Dis* 2020;79:323. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1418
32. Smolen J.S., Emery P., Rigby W., et al. [THU0213]. Upadacitinib as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis and prior inadequate response to methotrexate: results at 84 weeks from the SELECT-MONOTHERAPY study. *Ann Rheum Dis* 2020;79:331–332. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.961
33. Van Vollenhoven R., Takeuchi T., Rischmueller M., et al. [THU0217]. Upadacitinib monotherapy in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis: results at 72 weeks from SELECT-EARLY. *Ann Rheum Dis* 2020;79:334–335. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1857
34. Van Vollenhoven R., Ostor A., Mysler E., et al. [FRI0138]. The impact of upadacitinib versus methotrexate or adalimumab on individual and composite disease measures in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:651–652. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1426
35. Kapetanovic M.C., Andersson M., Friedman A., et al. [SAT0145]. Efficacy and safety of upadacitinib monotherapy in mtx-naïve patients with early active ra receiving treatment within 3 months of diagnosis: a post-hoc analysis of the SELECT-EARLY. *Ann Rheum Dis* 2020;79:1011. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1431
36. Buch M., Wells A., Rubbert-Roth A., et al. Comparative Analysis of Upadacitinib Monotherapy and Upadacitinib Combination Therapy for the Treatment of Rheumatoid Arthritis from Two Phase 3 Trials [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/a-comparative-analysis-of-upadacitinib-monotherapy-and-upadacitinib-combination-therapy-for-the-treatment-of-rheumatoid-arthritis-from-two-phase-3-trials/>. Accessed August 20, 2020.
37. Genovese M.C., Fleischmann R., Blanco R., et al. [OP0029]. Switching between the jak1-selective inhibitor upadacitinib and adalimumab following initial non-response: clinical and functional outcomes among rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2019;78:83–84.
38. Peterfy C., Strand V., Genovese M.C., et al. [THU0211]. Radiographic outcomes in patients with rheumatoid arthritis receiving upadacitinib as monotherapy or in combination with methotrexate: results at 2 years from the SELECT-COMPARE and SELECT-EARLY studies. *Ann Rheum Dis* 2020;79:330–331. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1869
39. Weinblatt M., Mysler E., Ostor A., et al. [FRI0140]. Impact of baseline demographics and disease activity on outcomes in patients with rheumatoid arthritis receiving upadacitinib. *Ann Rheum Dis* 2020;79:653–654. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.907
40. Насонов Е.Л. Абатацепт при ревматоидном артрите: новая форма, новые механизмы, новые возможности. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):522–541. [Nasonov E.L. Abatacept for rheumatoid arthritis: a novel formulation, new mechanisms, new possibilities. *Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(5):522–541 (In Russ.)] DOI: 10.14412/1995-4484-2015-522-541
41. Schiff M., Weinblatt M.E., Valente R., et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):86–94. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203843
42. Gossec L., Dougados M., Dixon W. Patient-reported outcomes as end points in clinical trials in rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2015;1(1):e000019. DOI: 10.1136/rmdopen-2014-000019
43. Cohen S.B., Van Vollenhoven R., Curtis J.R., et al. [THU0197]. Safety profile of upadacitinib up to 3 years of exposure in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:319–320. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.2396
44. Winthrop K., Calabrese L., Van den Bosch F., et al. [FRI0141]. Characterization of serious infections with upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:654–655. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.2761
45. Winthrop K., Nash P., Yamaoka K., et al. [THU0218]. Incidence and risk factors for herpes zoster in rheumatoid arthritis patients receiving upadacitinib. *Ann Rheum Dis* 2020;79:335–336. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.2744
46. Choy E., McInnes I., Cush J., et al. [THU0195]. Incidence and risk of venous thromboembolic events among patients with rheumatoid arthritis enrolled in the upadacitinib SELECT clinical trial program. *Ann Rheum Dis* 2020;79:317–318. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.2897
47. Sepriano A., Kerschbaumer A., Smolen J.S., et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79(6):760–770. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216653
48. Kerschbaumer A., Sepriano A., Smolen J.S., et al. Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79(6):744–759. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216656
49. Song G.G., Choi S.J., Lee Y.H. Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(8):1563–1571. DOI: 10.1111/1756-185X.13616
50. Lee Y.H., Song G.G. Relative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib in comparison to adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis [published online ahead of print, 2020 Feb 13]. Relative Wirksamkeit und Sicherheit von Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib und Filgotinib im Vergleich zu Adalimumab bei Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis [published online ahead of print, 2020 Feb 13]. *Z Rheumatol.* 2020;10.1007/s00393-020-00750-1. DOI: 10.1007/s00393-020-00750-1
51. Jegatheeswaran J., Turk M., Pope J.E. Comparison of Janus kinase inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic literature review. *Immunotherapy.* 2019;11(8):737–754. DOI: 10.2217/imt-2018-0178
52. Wang F., Sun L., Wang S., et al. Efficacy and Safety of Tofacitinib, Baricitinib, and Upadacitinib for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(7):1404–1419. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.01.039
53. Ho Lee Y., Gyu Song G. Comparative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib and peficitinib as monotherapy for active rheumatoid arthritis. *J Clin Pharm Ther.* 2020;45(4):674–681. DOI: 10.1111/jcpt.13142
54. Song G.G., Lee Y.H. Comparative efficacy and safety of 15 and 30 mg upadacitinib administered to patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Rheumatol.* 2020;79(1):103–111. DOI: 10.1007/s00393-019-0601-3
55. Bechman K., Subesinghe S., Norton S., et al. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(10):1755–1766. DOI: 10.1093/rheumatology/kez087
56. Pharmacoeconomic Review Report: Upadacitinib (Rinvoq): (AbbVie). Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; March 2020.
57. 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
58. Edwards C., Sawant R., Du E., et al. [THU0168]. A matching-adjusted indirect comparison (MAIC) of upadacitinib versus

- tofacitinib in csdmar-d-ir patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA). *Ann Rheum Dis*. 2019;78:358. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.7189
59. van der Heijde D., Strand V., Tanaka Y., et al. Tofacitinib in Combination With Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis: Clinical Efficacy, Radiographic, and Safety Outcomes From a Twenty-Four-Month, Phase III Study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(6):878–891. DOI: 10.1002/art.40803
60. Strand V., Kremer J.M., Gruben D., Krishnaswami S., Zwillich S.H., Wallenstein G.V. Tofacitinib in Combination With Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis: Patient-Reported Outcomes From a Phase III Randomized Controlled Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(4):592–598. DOI: 10.1002/acr.23004
61. van Vollenhoven R.F., Fleischmann R., Cohen S., et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis [published correction appears in *N Engl J Med*. 2013 Jul 18;369(3):293]. *N Engl J Med*. 2012;367(6):508–519. DOI: 10.1056/NEJMoa1112072
62. Fleischmann R., Mysler E., Hall S., et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10093):457–468. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31618-5
63. Dougados M., van der Heijde D., Chen Y.C., et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study [published correction appears in *Ann Rheum Dis*. 2017 Sep;76(9):1634]. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):88–95. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210094
64. Taylor P.C., Keystone E.C., 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
65. Li Z., Hu J., Bao C., et al. [SAT0218]. Efficacy and safety of baricitinib in mtx-ir patients with rheumatoid arthritis: 52 week results from a phase 3 study (RA-BALANCE). *Ann Rheum Dis*. 2018;77:969–970. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.1983
66. Bechman K., Subesinghe S., Norton S., et al. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(10):1755–1766. DOI: 10.1093/rheumatology/kez087
67. Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma J.W.J., 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
68. van der Heijde D., Song I.H., Pangan A.L., et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019; 394(10214):2108–2117. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32534-6
69. Kiltz U., Sieper J., Deodhar A., et al. [THU0375]. Improvements in global functioning and health-related quality of life and their association with disease activity and functional improvement in patients with active ankylosing spondylitis treated with upadacitinib: results from the select-axis 1 trial. *Ann Rheum Diseases*. 2020;79:420–421. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.857
70. McInnes I., Anderson J., Magrey M., et al. [LB0001]. Efficacy and safety of upadacitinib versus placebo and adalimumab in patients with active psoriatic arthritis and inadequate response to non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-PsA-1): a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:16–17. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.6727
71. Genovese M.C., Lertratanakul A., Anderson J., et al. [OP0223]. efficacy and safety of upadacitinib in patients with active psoriatic arthritis and inadequate response to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-PSA-2): a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:139. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1229
72. Насонов Е.Л. Метотрексат при ревматоидном артрите — 2015: новые факты и идеи. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(4):421–433. [Nasonov E.L. Methotrexate in rheumatoid arthritis — 2015: new facts and ideas. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):421–433 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-421-433
73. Chatzidionysiou K., Sfrikakis P.P. Low rates of remission with methotrexate monotherapy in rheumatoid arthritis: review of randomised controlled trials could point towards a paradigm shift. *RMD Open*. 2019;5(2):e000993. Published 2019 Jul 27. DOI: 10.1136/rmdopen-2019-000993
74. Doria A., Zavaglia D. Monotherapy is a relevant option in rheumatoid arthritis treatment: a literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(5):862–871.
75. Choy E., Aletaha D., Behrens F., et al. Monotherapy with biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(5):689–697. DOI: 10.1093/rheumatology/kew271
76. Насонов Е.Л., Олюнин Ю.А., Лиля А.М. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):263–271. [Nasonov E.L., Olyunin Yu.A., Lila A.M. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):263–271 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
77. Oray M., Abu Samra K., Ebrahimiadib N., et al. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(4):457–465. DOI: 10.1517/14740338.2016.1140743
78. Gianfrancesco M., Hyrich K.L., Al-Adely S., et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(7):859–866. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217871
79. Takeuchi T., Genovese M.C., Haraoui B., et al. Dose reduction of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis achieving sustained disease control: results of a prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):171–178. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213271
80. Schwartz D.M., Bonelli M., Gadina M., O'Shea J.J. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):25–36. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.167
81. Firestein G.S., McInnes I.B. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity*. 2017;46(2):183–196. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.02.006
82. Sornasse T., Sokolove J., McInnes I. Treatment with Upadacitinib Results in the Normalization of Key Pathobiologic Pathways in Patients with Rheumatoid Arthritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/treatment-with-upadacitinib-results-in-the-normalization-of-key-pathobiologic-pathways-in-patients-with-rheumatoid-arthritis/>. Accessed August 21, 2020.
83. Lent S., Sornasse T., Georgantas R., Sokolove J., McInnes I. Molecular Analysis of the Mode of Action of Upadacitinib in Rheumatoid Arthritis Patients: Whole Blood RNA Expression Data from the SELECT-NEXT Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/molecular-analysis-of-the-mode-of-action-of-upadacitinib-in-rheumatoid-arthritis-patients-whole-blood-rna-expression-data-from-the-select-next-study>.
84. Sornasse T., Song I.H., Radstake T., et al. [FRI0026]. Proteomics analysis comparing the mode of action of upadacitinib and adalimumab head to head in ra identifies novel, discrete early immune pathway modulation in the SELECT-COMPARE phase 3 study. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:585–586. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1908

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/000-002-1598-8360>

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

Potential uses of upadacitinib in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases

Evgeniy L. Nasonov^{1,2}, Aleksander M. Lila^{1,3}

¹ V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology named 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe highway, 34
² First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2
³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, build. 1

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
² ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Contact person:
 Evgeniy L. Nasonov;
 nasonov@iramn.ru

Контакты: Насонов Е.Л.;
 nasonov@iramn.ru

Received on
 September 7, 2020
 Поступила: 07.09.2020



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



Lila Alexander M. —
 MD, Director, V.A. Nasonova Research
 Institute of Rheumatology

The explanation of the mechanisms underlying the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA), along with the development of a wide range of genetically engineered biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs), is among the major achievements of medicine in the 21st century. A new direction in the pharmacotherapy of inflammatory rheumatic diseases is associated with the development of “targeted” oral anti-inflammatory drugs, which include Janus kinase (JAK) inhibitors. One representative of the class of JAK inhibitors is upadacitinib (UPA), which has been registered for the treatment of RA and is undergoing clinical studies in patients with ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and other inflammatory rheumatic diseases. This review presents new data on the efficacy and safety of UPA in RA.

Keywords: rheumatoid arthritis; JAK inhibitors; upadacitinib

For citation: Nasonov E.L., Lila A.M. Potential uses of upadacitinib in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases. Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Scientific and Practical Rheumatology. 2020; 58(5):532–543.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ УПАДАЦИТИНИБА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ И ДРУГИХ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Е.Л. Насонов^{1,2,*}, А.М. Лила^{1,3}

Расшифровка механизмов патогенеза ревматоидного артрита в сочетании с разработкой широкого спектра генно-инженерных биологических препаратов относятся к числу крупных достижений медицины XXI в. Новое направление фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний связано с созданием «таргетных» пероральных лекарственных противовоспалительных препаратов, к которым относятся ингибиторы янус-киназ. Представителем класса этих ингибиторов является упадацитиниб, который зарегистрирован для лечения ревматоидного артрита и проходит клинические испытания при анкилозирующем спондилите, псориатическом артрите и других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. В обзоре представлены новые данные, касающиеся эффективности и безопасности упадацитиниба при ревматоидном артрите.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ингибиторы JAK, упадацитиниб

Для цитирования: Насонов Е.Л., Лила А.М. Эффективность и безопасность упадацитиниба при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2020;58(5):532–543.

doi: 10.47360/1995-4484-2020-532-543

The expansion of knowledge about the mechanisms underlying the pathogenesis of inflammatory rheumatic diseases, which stimulated the development of a wide range of new anti-inflammatory drugs, is among the major achievements of medicine in the 21st century [1, 2]. Among these drugs, Janus kinase (JAK) inhibitors occupy a special place [3, 4], as their introduction into clinical practice has significantly expanded the potential use of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (RA) and other inflammatory rheumatic diseases. Along with tofacitinib (TOFA) [5, 6] and baricitinib (BARI) [7, 8], the new JAK inhibitor, upadacitinib (UPA), was recently registered for the treatment of RA [9, 10]. Discussion of its potential future uses in rheumatology is the objective of our review.

Materials related to the molecular mechanisms that determine the anti-inflammatory and immunomodulatory effects of JAK inhibitors are summarized in a series of reviews [3, 4, 11, 12]. The pharmacological “target” for these drugs is a signaling pathway that includes type I and type II cytokine receptors, four JAKs (JAK1, JAK2, JAK3, and TYK2 – tyrosine kinase 2), and seven STAT (signal transducer and activator of transcription) factors and regulates the transmission of intracellular signals from more than 50 cytokines, interferons (IFNs), and growth factors. Depending on the selectivity for JAK isoforms, drugs are conventionally subdivided into nonselective JAK (pan)inhibitors and selective JAK inhibitors. However, the selectivity of JAK inhibitors is relative, it does not always correspond to the expected clinical efficacy and the development of adverse drug reactions (ADRs) and depends on the dose of the drug (“therapeutic window” of selectivity), their ability to penetrate into cells, and genetic polymorphisms of the JAK [13–15]. Nevertheless, the data obtained with classical methods of pharmacological testing (suppression of the activity of recombinant JAKs, phosphorylation of STATs induced by cytokines *in vitro*, *ex vivo* in various cell lines, etc.) allow classification of UPA as a selective inhibitor of JAK1. According to the “enzymatic” method, UPA is more than 40 times more selective for JAK1 than for JAK2, 130 times more selective for JAK1 than for JAK3, and 190 times more selective for JAK1 than for TYK1 [16], while the “cellular” method shows that it inhibits the signaling of JAK1-dependent cytokines, in particular interleukin (IL) 6, IL2, interferon (IFN) γ , 60 times more strongly than JAK2-dependent cytokines (erythropoietin). UPA suppresses inflammation, synovial hypertrophy, cartilage destruction, and bone erosion when administered to rats with experimental arthritis.

The general pharmacological characteristics of UPA in comparison with TOFA and BARI are presented in table 1.

The efficacy of UPA

Phase I and II studies

A Phase I study in healthy volunteers demonstrated that UPA has a favorable safety profile at “supratherapeutic” doses of 48 mg and 24 mg twice daily for 14 and 27 days [18]. The pharmacokinetic profile of UPA is characterized by a short elimination half-life, no accumulation, and no interaction with methotrexate (MTX) [17].

Within the framework of Phase IIb, 2 randomized controlled trials (RCTs) (BALANCE-1 and BALANCE-2) were conducted. The former included patients resistant to therapy with tumor necrosis factor (TNF) α inhibitors [19], and the latter enrolled MTX-resistant patients [20]. Both studies evaluated the efficacy of UPA at doses of 3 mg, 6 mg, 12 mg, 18 mg twice daily. In addition, the BALANCE-2 study included patients

who received UPA at a dose of 24 mg twice daily. In both studies, a primary endpoint of 20% improvement after 12 weeks (ACR20) compared with placebo (PL) was achieved; a very rapid development of the effect was noted (after 2 weeks); the effect showed a “plateau” in patients treated with UPA 6 mg and 12 mg twice daily.

Phase III studies

The Phase III research program for UPA (SELECT) includes 7 international RCTs (table 2); the SELECT-SUNRISE study was conducted only in Japan [27]. The RCTs included patients with active RA, the overwhelming majority of whom were seropositive for rheumatoid factor (RF) and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (ACCP). The patients had not previously received therapy with conventional disease-modifying antirheumatic drugs (cDMARDs), were resistant to MTX and other DMARDs, as well as genetically engineered biological DMARDs (bDMARDs). More than half the patients received low-dose glucocorticoid therapy (table 3).

Looking ahead, it should be emphasized that all RCTs achieved all planned primary and secondary endpoints: clinical, radiological, and functional, reflecting the quality of life of patients, as assessed with the HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index), FACIT-FATIGUE (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – fatigue scale), and SF-36 (Short Form-36) [29, 30]. Special attention should be paid to the materials of long-term extended studies (Long-Term Extension – LTE), which included patients who had completed respective RCTs and continued to take UPA in the form of monotherapy or combination therapy with DMARDs: SELECT-COMPARE (72 weeks) [31], SELECT-MONOTHERAPY (84 weeks) [32], SELECT-EARLY (72 weeks) [33]. There were no significant differences in the effectiveness of therapy between UPA doses of 15 mg (UPA 15 mg) and 30 mg (UPA 30 mg) once daily, but an increase in the risk of ADRs was observed with UPA 30 mg. Therefore, it was UPA 15 mg that was prescribed to patients with RA who entered the LTE and was officially registered for the treatment of RA. The data regarding the effectiveness of UPA in RCTs (Phase III) in patients with RA are summarized in table 4.

The RCTs SELECT-NEXT [21] and SELECT-BYOND [22] evaluated the efficacy of UPA 15 mg and 30 mg (in combination with conventional DMARDs) in patients with refractoriness to conventional DMARDs and bDMARDs, respectively. In both studies, the primary endpoints, namely the ACR20 and low activity (DAS28-CRP ≤ 3.2) effects, were achieved after 12 weeks of treatment with UPA (15 mg and 30 mg).

In particular, in the SELECT-NEXT study, the effect (ACR20) after 12 weeks was observed in 65% of patients (UPA 15 mg), in 66% of patients (UPA 30 mg), and in 36% of patients in the PL group ($p < 0.001$), while the endpoint of DAS28-CRP ≤ 3.2 was achieved in 48%, 48%, and 17% of patients, respectively ($p < 0.0001$).

In the SELECT-BYOND study, which included the most severely ill populations of patients with RA (refractoriness to treatment with one or more bDMARDs), a rapid improvement in RA activity was observed with UPA 15 mg and UPA 30 mg. After 12 weeks, the effect (ACR20) was observed in 65% of patients (UPA 15 mg), 56% of patients (UPA 30 mg), and only 28% of patients in the PL group ($p < 0.0001$), whereas low activity (DAS28-CRP ≤ 3.2) was seen in 43%, 42%, and 14% of patients ($p < 0.0001$), respectively.

The SELECT-EARLY [23, 33] and SELECT-MONOTHERAPY [25] studies were undertaken to analyze

Table 1. Comparative pharmacological characteristics of upadacitinib, tofacitinib, and baricitinib

	Upadacitinib (Rinvoq)	Tofacitinib (Xeljanz)	Baricitinib (Olmiant)
JAK inhibition	JAK1	JAK1>JAK3>JAK2>TYK2	JAK1=JAK2
Dose	15 mg once daily	5 mg twice daily	2 mg once daily
Approved indications	Rheumatoid arthritis	Rheumatoid arthritis	Rheumatoid arthritis Psoriatic arthritis Ulcerative colitis
Approval	FDA – 2019 EMA – 2019 Russia – 2020	FDA – 2012 EMA – 2017 Russia – 2016	FDA – 2018 EMA – 2017 Russia – 2019
Registration	Not known	More than 80 countries	More than 50 countries
Pharmacokinetics	T_{max} 2–4 hrs; $t_{1/2}$ 8–14 hrs	T_{max} 0.5–1 hrs; $t_{1/2}$ 3.3 hrs	T_{max} 2–4 hrs; $t_{1/2}$ 8–14 hrs
IC50	IC50JAK1 45 nM IC50JAK2 109 nM IC50JAK3 2.1 μ M IC50TYK2 4.7 μ M	IC50JAK1 3.2 nM IC50JAK2 4.2 nM IC50JAK3 1.6 nM IC50TYK2 34 nM	IC50JAK1 5.9 nM IC50JAK2 5.7 nM IC50JAK3 420 nM IC50TYK2 60 nM
Drug interactions	CYP3A4 inhibitors (ketoconazole) and inducers (rifampicin)	CYP3A4 inhibitors (ketoconazole)	OAT3 and CYP3A4 inhibitors (ketoconazole) and inducers (rifampicin)
Renal failure	No dose adjustment is required for mild/moderate CRF. Data for severe CRF are missing	No dose adjustment is required for mild (CC of 50–89 mL/min) and moderate (CC of 30–49 mL/min) CRF. In case of severe CRF (CC <30 mL/min) the dose should not exceed 5 mg a day	1 mg once daily if CC is 30–60 mL/min. Not recommended if CC is <30 mL/min
Hepatic failure	No dose adjustment is required for mild (Child Pugh A) and moderate (Child Pugh B) hepatic failure. Not recommended in case of severe hepatic failure (Child Pugh C)	No dose adjustment is required for mild (Child Pugh A) hepatic failure. In case of moderate (Child Pugh B) hepatic failure the recommended dose is 5 mg a day. Not recommended in case of severe hepatic failure (Child Pugh C)	No dose adjustment is required for mild (Child Pugh A) and moderate (Child Pugh B) hepatic failure. Not recommended in case of severe hepatic failure (Child Pugh C)
ADR	Common: upper respiratory tract infection (colds, sinusitis), nausea, cough, and fever. Rare: severe infections, cancers, thrombosis, gastrointestinal perforations, impaired laboratory parameters, and embryofetal toxicity. Very rare: cardiovascular disasters	Common: upper and lower respiratory tract infection, HZ infection, urinary tract infection, nausea, vomiting, abdominal pain, gastritis, rash, weight gain, anemia, leukopenia, and elevated hepatic transaminases Rare: tuberculosis, diverticulitis, pyelonephritis, cellulitis, viral gastroenteritis, and increased creatinine, cholesterol, and LDL levels.	Frequent: upper and lower respiratory tract infection, HZ infection, urinary tract infection, pneumonia, thrombocytosis Rare: leukopenia, elevated CPK, increased level of triglycerides, and weight gain.
Clinical study program	PsA – Phase III AS – Phase II UC – Phase III CD – Phase III GCA – Phase III AD – Phase I JIA – Phase I	SpA – Phase IV Psoriasis – Phase III JIA – Phase III SLE – Phase II CD – Phase II Alopecia areata – Phase IV Uveitis – Phase II Scleritis – Phase II DLE – Phase II DM – Phase I SS – Phase I	AD – Phase III Alopecia – Phase III SLE – Phase III JIA – Phase III Psoriasis – Phase II GCA – Phase II

Note: CC, creatinine clearance; CRF, chronic renal failure; PsA, psoriatic arthritis; AS, ankylosing spondylitis; SpA, spondyloarthritis; UC, ulcerative colitis; CD, Crohn's disease; JIA, juvenile idiopathic arthritis; AD, atopic dermatitis; GCA, giant cell arteritis; SLE, systemic lupus erythematosus; DLE, discoid lupus erythematosus; DM, dermatomyositis; SS, systemic scleroderma; CS, cholesterol; TG, triglycerides; LDL, low density lipoprotein; HZ – herpes zoster; IC50, half-maximal inhibitory concentration; T_{max} , time to peak plasma concentration; $t_{1/2}$, elimination half-life.

the efficacy of UPA monotherapy in patients who did not receive MTX (early RA) and were resistant to MTX, respectively. Patients received MTX as an active “comparator” in the reference groups of both studies.

SELECT-EARLE [23, 33] included patients with risk factors for an unfavorable prognosis (≥ 1 erosions in small joints of the hands on X-ray examination, positive tests for RF and ACCP), who were randomized into 3 groups: UPA 15 mg, UPA 30 mg, and MTX. The SELECT-EARLY study consisted of 2 phases. During stage 1 (48 weeks), an RCT was carried out to compare the efficacy of monotherapy with UPA (15 mg and 30 mg) and MTX (dose

titration up to 20 mg/week for 8 weeks). Stage 2 (duration up to 4 years) was an LTE, during which patients received open-label therapy with the addition (rescue therapy) of UPA or MTX for patients who had not achieved remission (CDAI ≤ 2.8). Among 945 randomized patients, 781 (83%) completed stage 1. After 24 weeks, the efficacy of therapy (ACR50) was 52.1% and 56.4% in the UPA 15 mg and 30 mg groups, respectively, while in the control group (MTX) it was 28.3%; the endpoint of DAS28-CRP ≤ 2.6 (clinical remission) was achieved in 48.3%, 50.0%, and 18.5% of patients, respectively ($p \leq 0.001$, in all cases). As can be seen from **table 5**, treatment with UPA 15 mg and 30 mg was associated with

Table 2. General characteristics of RCTs (phase III) of upadacitinib in rheumatoid arthritis

	SELECT-EARLY [23]	SELECT-NEXT [21]	SELECT-MONOTHERAPY [25]	SELECT-COMPARE [24, 28]	SELECT-BYOND [22]	SELECT-CHOICE [26]
Population	MTX-naïve	DMARD-refractory	MTX-refractory	MTX-refractory	GEBP-refractory	GEBP-refractory
Number of patients	1002	661	648	1629	499	657
Background therapy	No	DMARDs	No	MTX	DMARDs	DMARDs
UPA, doses (single)	7.5 mg, 15 mg, 30 mg a day	15 mg, 30 mg a day	15 mg, 30 mg a day	15 mg a day	15 mg, 30 mg a day	15 mg a day
Reference product	MTX	PL	MTX	PL, ADA	PL	ABC
Primary Endpoints	ACR20/50 DAS28-CRP ≤ 2.6 (12 wks);	ACR20 DAS28-CRP ≤ 3.2 (12 wks)	ACR20 DAS28-CRP ≤ 3.2 (14 wks)	ACR20 DAS28-CRP ≤ 2.6 (12 wks)	ACR20 DAS28-CRP ≤ 3.2 (12 wks)	DAS28-CRP changes (12 wks, non-inferiority)
Duration of the main study period	48 wks	12 wks	14 wks	48 wks	24 wks	24 wks
Assessment of radiographic progression	mTSS (24 wks)	No	No	mTSS (26 wks)	No	No

Note: mTSS, modified total Sharp score; UPA, upadacitinib; MTX, methotrexate; ABC, abatacept; ADA, adalimumab; PL, placebo; GEBP, genetically engineered biological preparations; DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; DAS, Disease Activity Score; ACR, American College of Rheumatology; CRP, C-reactive protein.

Table 3. General characteristics of patients with rheumatoid arthritis in RCTs (phase III) of upadacitinib

	SELECT-EARLY [23]	SELECT-NEXT [21]	SELECT-MONOTHERAPY [25]	SELECT-COMPARE [24, 28]	SELECT-BYOND [22]	SELECT-CHOICE [26]
Age, yrs (SD)	51.9 (12.88)	55.3 (11.47)	54.5 (12.20)	54.2 (12.08)	56.3 (11.34)	55.8 (11.44)
Male, %	24	17.6	19.8	20.0	16.5	17.8
RA duration, mean (SD)	2.9 (5.38)	7.3 (7.89)	7.5 (8.88)	8.1 (7.73)	12.4 (9.38)	12.4 (9.49)
TJC, mean (SD)	25.4 (14.42)	25.2 (13.80)	24.5 (15.10)	26.4 (15.15)	27.8 (16.31)	23.9 (13.77)
SJC, mean (SD)	17 (10.75)	16.0 (10.04)	16.4 (10.94)	16.6 (10.31)	17.0 (10.75)	14.2 (7.60)
DAS28-CRB, mean (SD)	5.9 (0.97)	5.7 (0.97)	5.6 (0.92)	5.8 (0.97)	5.9 (0.95)	5.7 (0.90)
RF +, %	79.7	73.8	71.4	80.9	73	62.4
Anti-CCP +, %	81.4	79.1	73.3	80.6	72.6	
History of GEBP administration, %	no	12.2	no	no	100	100
History of GEBP ineffectiveness, %	no	no	no	no		
- 1 MoA and ≤ 2 GEBP					70.7	68.8
> 1 MoA and > 2 GEBP					29.3	32.2
Administration of GC, %	46.06	43.3	51.61	59.6	50.6	55.8
GC dose, mean (SD)	6.4 (3.10)	6.0 (2.36)	6.1 (2.52)	6.2 (2.27)	5.37 (2.37)	6.1 (2.50)
History of DMARD administration	No		No	No		Not available
- MTX only, %		55.5			73.3	
- MTX + other DMARDs, %		21.4			11.8	
- Other DMARDs		23.3			14.9	
Administration of MTX during RCT, %	No	76.5	100	100	no	Not available
MTX dose, mean (SD)		17.0 (4.87)	16.8 (4.21)	17.0 (4.17)		Not available

Note: MoA, mechanism of action; TJC, tender joint count; SJC, swollen joint count; SD, standard deviation.

a stable, statistically significant decrease in RA activity (compared with MTX monotherapy) up to 72 weeks.

In addition, among patients who achieved ACR50 improvement at 12 weeks, significantly more patients treated with UPA (15 mg and 30 mg) had a $\geq 50\%$ improvement in 5 ACR components, including pain, physician global assessment, patient global assessment, HAQ-DI, and CRP, as compared with the MTX group [34].

Important results were obtained in the SELECT-EARLY sub-analysis, which assessed the efficacy of UPA and MT in a group of patients with RA ($n=270$) who were administered the drugs very early (within 90 days of diagnosis) [35].

As can be seen from table 6, early initiation of UPA therapy is associated with a high incidence of remission (including Boolean remission) and suppression of joint destruction. In fact, SELECT-EARLY is one of the few studies that has demonstrated

the benefits of “alternative” anti-inflammatory therapy, as compared with high doses of MTX, in patients with early RA.

The SELECT-MONOTHERAPY study [25] included 648 patients who were randomized into 3 groups: monotherapy with UPA 15 mg, UPA 30 mg, and MTX. After 14 weeks, treatment was effective (based on ACR20) in 68%, 71%, and 41% of patients in the UPA 15 mg, UPA 30 mg, and MTX groups, respectively; based on the DAS28-CRP <3.2 criterion, the respective percentages were 45%, 53%, and 19%, respectively ($p<0.001$, in all cases). Within the LTE program, patients receiving MTX were switched to UPA therapy (15 mg or 30 mg) after 14 weeks [32]. As can be seen from table 7, the efficacy of therapy in patients switched from MTX to UPA 15 mg and 30 mg was the same as in patients initially administered UPA.

Comparison of SELECT-MONOTHERAPY and SELECT-NEXT data is of interest, as they demonstrate no

Table 4. Effectiveness of upadacitinib in rheumatoid arthritis (based on Phase III RCTs)

	ACR20	ACR50	ACR70	Low activity (DAS28-CRB ≤3.2)	Remission (DAS28-CRB ≤2.6)
SELECT-COMPARE (at Week 12)					
UPA + MTX (<i>n</i> =651)	71%	45%	26%	49%	29%
ADA + MTX (<i>n</i> =327)	63%*	29%**	15%**	29%**	18%**
PL (<i>n</i> =651)	36%**	15%**	5%**	14%**	6%**
SELECT-NEXT (at Week 12)					
UPA (<i>n</i> =221)	64%	38%	21%	48%	31%
PL (<i>n</i> =221)	36%**	15%**	6%**	17%**	10%**
SELECT-MONOTHERAPY (14 weeks)					
UPA (<i>n</i> =217)	68%	42%	23%	45%	28%
MTX (<i>n</i> =216)	41%**	15%**	3%**	19%**	8%**
SELECT-BEYOND (12 weeks)					
UPA + DMARDs (<i>n</i> =169)	65%	34%	12%	43%	29%
PL + DMARDs (<i>n</i> =164)	28%**	12%**	7%**	14%**	10%**
SELECT- CHOICE (12 weeks)					
UPA + DMARDs (<i>n</i> =303)	75.6%	46.2%	21.5%	49.8%	30.0%
ABC + DMARDs (<i>n</i> =309)	66.3%*	34.3%***	13.6%***	28.8%**	12.3%**

Note: * $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.001$; *** $p \leq 0.01$.

Table 5. The efficacy of UPA therapy according to the SELECT-EARLY study

Parameters	24 weeks			72 weeks		
	MTX	UPA, 15 mg	UPA, 30 mg	MTX	UPA, 15 mg	UPA, 30 mg
ACR20, %	59	78***	79***	50	71***	72***
ACR50, %	33	60***	66***	39	62***	67***
ACR70, %	19	45***	50***	26	47***	54***
DAS28-CRP ≤3.2				38	63***	69***
DAS28-CRP ≤2.6	19	48***	50***	28	52***	61***
CDAI ≤10.0, %	38	56***	61***	42	60***	69***
CDAI ≤2.8, %	11	28***	20***	19	35***	44***
SDAI ≤11.0, %	37	57***	60***			
SDAI ≤3.3, %	9	28***	30***			
Boolean remission	7	24***	25***	13	29***	33***

Note: *** $p < 0.0001$.

statistically significant differences in the efficacy of UPA monotherapy and combination therapy with UPA and conventional DMARDs [36] (table 8).

In the long term, these data may be very important for optimizing the treatment of patients with RA who develop ADRs or are intolerant to conventional DMARDs, primarily MTX.

SELECT-COMPARE [24, 28] is the largest RCT within the SELECT program (*n*=1629), which included patients

Table 7. The efficacy of upadacitinib and methotrexate therapy (SELECT-MONOTHERAPY)

Parameters	MTX → UPA 15 mg	MTX → UPA 30 mg	UPA, 15 mg	UPA, 30 mg
ACR20, %	86	90	88	96
ACR50, %	71	68	71	78
ACR70, %	49	50	54	66
DAS28-CRP ≤2.6, %	56	63	60	77
DAS28-CRP ≤3.2, %	80	79	76	85
CDAI ≤10, %	78	85	74	85
CDAI ≤2.8, %	38	29	34	49
Boolean remission, %	27	23	26	41

Table 6. The efficacy of upadacitinib and methotrexate in early rheumatoid arthritis

Parameters	MTX (<i>n</i> =99)	UPA, 15 mg (<i>n</i> =98)	UPA, 30 mg (<i>n</i> =73)
ACR20, %	63	85***	84**
ACR50, %	35	66***	75***
ACR70, %	22	49***	62***
DAS28-CRP ≤3.2, %	34	64***	65***
DAS28-CRP ≤2.6, %	20	55***	60***
CDAI ≤10, %	42	59*	69***
CDAI ≤2.8, %	11	35***	40***
Boolean remission, %	7	34***	37***
No progression of joint destruction, %	66	83*	95***

Note: * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$, *** $p < 0.0001$.

resistant to MTX therapy. The objective of this study was to compare the efficacy of UPA and monoclonal antibodies (mAbs) to tumor necrosis factor (TNF) α , adalimumab (ADA). The patients were randomized into 3 groups: UPA 15 mg, ADA (40 mg every 2 weeks) and PL. After 12 weeks, the efficacy of UPA significantly exceeded that of PL according to ACR20 (72% vs. 36%) and DAS28-CRP ≤2.6 (29% vs. 6%) responses ($p < 0.0001$, in both cases). There was a higher efficacy of UPA compared to ADA according to ACR50 (45% vs. 29%; $p < 0.001$) and DAS28-CRP ≤3.3 (45% vs. 29%; $p < 0.001$) responses. After 26 weeks, patients with insufficient efficacy of ADA were switched to UPA, and vice versa. Replacing one drug with the other led to an increase in the efficacy of therapy (the number of patients who achieved CDAI ≤10), and it was more noticeable when replacing ADA with UPA (53%) than with the UPA to ADA switch (41%) [37]. Data from the LTE SELECT-COMPARE [31] confirm a higher long-term efficacy (72 weeks) of combination therapy with UPA and MTX as compared with ADA in combination with MTX (table 9).

Analysis of the data from the SELECT-EARLY and SELECT-COMPARE studies revealed that UPA monotherapy or combination therapy with UPA suppresses the progression of

Table 8. Comparative efficacy of upadacitinib monotherapy (SELECT-MONOTHERAPY) and combination therapy with upadacitinib and conventional DMARDs (SELECT-NEXT)

Parameters	UPA monotherapy (14 weeks) SELECT-MONOTHERAPY			Combination treatment with UPA and conventional DMARDs (12 weeks) SELECT-NEXT			<i>p</i> (monotherapy vs. combination therapy)	
	MTX (<i>n</i> =216)	UPA, 15 mg (217)	UPA, 30 mg (215)	PL + MTX (<i>n</i> =165)	UPA 15 mg + MTX (<i>n</i> =148)	UPA 30 mg + MTX (<i>n</i> =153)	UPA, 15 mg	UPA, 30 mg
ACR20, %	41.2	67.7	71.2	38.2	66.2	65.4	0.962	0.561
ACR50, %	15.3	41.9	52.1	16.4	41.2	43.1	0.578	0.217
ACR70, %	2.8	22.6	33.0	4.8	20.9	26.1	0.172	0.134
DAS28-CRP ≤3.2, %	19.4	44.7	53.5	18.2	48.6	49.7	0.564	0.878
DAS28-CRP ≤2.6, %	8.3	28.1	40.9	9.7	28.4	30.7	0.594	0.142
CDAI ≤10, %	24.5	34.6	46.5	20.6	41.2	43.8	0.164	0.661
CDAI ≤2/8, %	0.9	12.9	19.5	3.0	9.5	13.7	0.063	0.069
HAQ-DI change from baseline	-0.22	-0.56	-0.63	-0.32	-0.61	-0.60	0.593	0.108

joint destruction to a greater extent than MTX monotherapy or combined ADA and MTX therapy [38] (table 10).

A pooled analysis of the results of 3 RCTs (SELECT-NEXT, SELECT-BYOND, SELECT-COMPARE) suggests that the efficacy of UPA therapy (15 mg and 30 mg) in combination with conventional DMARDs does not depend on the baseline characteristics of patients, including gender, age, body weight, duration of illness, seropositivity for RF and ACCP, and CRP concentration [39].

Recently, materials from the RCT SELECT-CHOICE were presented [34]; they analyzed the comparative efficacy of UPA and the T-lymphocyte co-stimulation blocker abatacept (ABC). It should be reminded that ABC is a very effective and safe DMARD [40] non-inferior to ADA in terms of efficacy [41]. The study included 612 patients resistant to one (67%) or several DMARDs, including 303 patients treated with UPA (15 mg) and 309 patients receiving ABC (standard dose, intravenous). As can be seen from table 11, UPA was significantly superior to ABC at 12 and 24 weeks in terms of all standard efficacy parameters.

The patient-reported outcome (PRO) is an essential indicator of treatment efficacy in patients with rheumatoid arthritis [42]. Data from the SELECT-NEXT and SELECT-BYOND studies demonstrated that UPA is superior to PL in terms of such PRO parameters as pain, physical performance (HAQ-DI), fatigue (FACIT-F), and quality of life (SF-36) [29, 30]. According to the data from the RCT SELECT-NEXT, UPA treatment (compared to PL) very quickly (during the first week) leads to a decrease in morning stiffness ($p<0.0001$), and these differences persist for 12 weeks [21, 29]. In the RCT SELECT-COMPARE, UPA was superior to ADA in terms of the effect on the pain index (-32.1 vs. -25.6 , respectively, $p<0.001$) and HAQ-DI improvement (-0.60 vs. -0.49 , respectively, $p<0.01$) within 48 weeks [31].

The safety of UPA

The safety profile of UPA was assessed during in the pooled analysis of the RCTs SELECT-NEXT, SELECT-BYOND, SELECT-EARLY, SELECT-MONOTHERAPY, and SELECT-COMPARE [43], which included 3833 patients who received ≥1 dose of UPA, including 2630 subjects who received UPA 15 mg and 1204 patients administered UPA 30 mg. Adverse drug reactions were assessed using exposure-adjusted event rates (EAERs) per 100 person-years (PYs). The incidence of severe and opportunistic infections [44, 45] and venous thrombosis [46] was analyzed separately. The most common ADRs (≥5

ADRs / 100 PYs) in patients receiving UPA (15 mg) were nasopharyngitis (NP), upper respiratory tract infection (URTI), bronchitis, urinary tract infection (UTI), increased concentrations of creatine phosphokinase (CPK) and aspartate aminotransferase (AST); in patients treated with UPA 30 mg, the most common ADRs included URTI, UTI, increase in CPK, NP, bacterial bronchitis, and HZ infection. In general, the incidence rates of ADRs and ADRs leading to interruption of treatment with UPA 15 mg, MTX, and ADA were similar, and the number of ADRs was higher in patients receiving UPA 30 mg than in those administered UPA 15 mg. The incidence of HZ infection was higher in the groups of patients treated with UPA (15 mg and

Table 9. The long-term (72 weeks) efficacy of upadacitinib and adalimumab (SELECT-COMPARE)

Parameters	UPA 15 mg + MTX (<i>n</i> =651)	ADA + MTX (<i>n</i> =327)
ACR20, %	64*	53
ACR50, %	51**	38
ACR70, %	38**	25
DAS28-CRP ≤2.6	41**	26
DAS28-CRP ≤3.2	49**	32

Note: * $p<0.01$; ** $p<0.001$.

Table 10. Effect of UPA and ADA therapy on the progression of joint destruction compared with PL (96 weeks)

Parameters	SELECT-EARLY			SELECT-COMPARE		
	UPA, 30 mg (<i>n</i> =231)	UPA, 15 mg (<i>n</i> =238)	MTX (<i>n</i> =186)	UPA, 15 mg → UPA + MTX (<i>n</i> =327)	PL + MTX (<i>n</i> =529)	ADA + MTX (<i>n</i> =125)
No progression of joint destruction, %	91	89	76	82	77	75

Table 11. The efficacy of upadacitinib and abatacept (SELECT-CHOICE)

Parameters	12 weeks		24 weeks	
	UPA, 15 mg (<i>n</i> =303)	ABC (<i>n</i> =309)	UPA, 15 mg (<i>n</i> =303)	ABC (<i>n</i> =309)
ACR20, %	75.6*	66.3	78.9	73.8
ACR50, %	46.2*	34.3	59.4*	49.5
ACR70, %	21.5**	13.6	37.3**	26.5
DAS28-CRP ≤2.6	30.0***	13.3	45.9***	31.4
DAS28-CRP ≤3.2	49.8***	28.8	62.7***	47.9

Note: * $p<0.05$; ** $p<0.01$; *** $p<0.001$.

30 mg) than in the ADA and MTX groups. In the overwhelming majority of cases (95%), the course of HZ infection was mild. However, according to K. Winthrop et al. [45], although the incidence of HZ infection was higher in patients treated with UPA 30 mg than with UPA 15 mg, in the entire group it was comparable with the frequency of infection in patients treated with ADA in combination with MTX or MTX alone. Risk factors for HZ infection included a history of this infection, Asian residence ($p \leq 0.01$), and age ≥ 65 years. The incidence of venous thrombosis (0.3–0.5 / 100 PYs), as well as cardiovascular complications and malignant neoplasms, was similar to the incidence of these complications in the MTX+ADA and MTX monotherapy groups, with the exception of a slight increase in the incidence of non-melanoma skin cancer in patients receiving UPA 30 mg. The risk factors for venous thrombosis in the presence of UPA were a history of these complications and high body mass index [46]. In total, 6 cases of tuberculosis were detected: 3 in patients receiving UPA 15 mg, 2 in the UPA 30 mg group, and 2 in the ADA group. The death rate ($n=45$) did not differ from that in the general population; in most cases deaths were due to cardiovascular complications.

Data from meta-analyses

The efficacy and safety of UPA assessed in comparison with other JAK inhibitors and bDMARDs [46–58] have been confirmed in a series of meta-analyses and systematic reviews. In particular, a network meta-analysis reported by J. Pope et al. [56], which included materials from the main RCTs of TOFA [59–62], the RCTs of BARI [63–65], and the RCTs of UPA [21, 24, 25, 27], yielded the following results. When assessed by parameters such as ACR50 and clinical remission (DAS28-CRP ≤ 2.6) after 12 weeks, combination therapy with UPA 15 mg and DMARDs (43.4% and 29.8% of patients, respectively) was found to be more effective than TOFA 5 mg (38.7% and 24.3% of patients, respectively), BARI 2 mg (37.1% and 20.1% of patients, respectively), and BARI 4 mg (36.7% and 22.8% of patients, respectively). Similar trends were obtained in the ACR50/70-based efficacy analysis after 24 weeks. The efficacy (ACR50) of UPA monotherapy (in 38.5% of patients) was higher than that of TOFA monotherapy (in 18.3% of patients). It should be emphasized that the differences in efficacy between the JAK inhibitors were quantitative and statistically insignificant. However, preliminary results of the analysis using the Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) method based on treatment efficacy adjustment depending on the clinical and demographic characteristics of patients (age, gender, numbers of swollen and tender joints, CRP, etc.) indicate that UPA has a higher efficacy compared with TOFA [58]. After 3 months, monotherapy with UPA was more effective (ACR70) than combination therapy with TOFA+MTX (with a difference of 9.9%, $p < 0.05$), and combination therapy with UPA+MTX was more effective (ACR50) than combination therapy with TOFA+MTX (with a difference of 12.9%, $p < 0.05$). After 6 months, a higher efficacy of the combination therapy with UPA+MTX was noted, as compared with TOFA+MTX, in terms of the following activity indices: SDA (difference 9.1%, $p < 0.05$). CDAI (difference 7.5%, $p < 0.05$), and DAS28-ESR (difference 11.3%, $p < 0.01$).

K. Bechman et al. [66] conducted a meta-analysis of the incidence of infectious complications, including HZ infection, based on 21 RCTs, including 11 RCTs of TOFA ($n=5888$), 6 RCTs of BARI ($n=3520$), and 4 RCTs of UPA ($n=1736$). The incidence rate ratio (IRR) of severe infectious complications

was 1.97 for TOFA (95% CI: 1.41–2.68), 3.16 for BARI (95% CI: 2.02–4.63), and 3.02 for UPA (95% CI: 0.98–7.04). The differences in IRR values for TOFA (1.22, 95% CI: 0.60–2.45), BARI (0.80, 95% CI: 0.46–1.38), and UPA (1.14, 95% CI: 0.24–5.43) and PL were not statistically significant. The HZ infection IRR was 2.58 for TOFA (95% CI: 1.87–3.30), 3.16 for BARI (95% CI: 2.07–4.63), and 2.41 for UPA (95% CI: 0.66–6.18). The IRR was 2.86 (95% CI: 1.26–6.50) for BARI compared with PL, 1.38 (95% CI: 0.66–2.88) for TOFA, and 0.78 (95% CI: 0.19–3.22) for UPA. Thus, the incidence of infections during treatment with JAK inhibitors in patients with RA was very low; however, the risk of developing HZ infection (3.22 per 100 PYs) was higher than in the general population. There was a trend towards a higher risk of HZ infection with BARI than with the other JAK inhibitors, but these differences were not statistically significant.

The data of EULAR meta-analyses indicating similar efficacy and safety of bDMARDs and JAK inhibitors [47, 48] led to inclusion of UPA in the treatment algorithm for RA as a first line drug following lack of efficacy of DMARDs, primarily MTX [67].

Ankylosing spondylitis (AS)

UPA has been shown to be effective in patients with active AS (based on the modified New York criteria) not treated with bDMARDs, following an inadequate effect (intolerance) of at least two non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) [68, 69]. The RCT SELECT-AXIS 1 (duration 14 weeks) included 197 patients, among whom 93 patients received UPA (15 mg) and 94 patients received PL. The change in ASAS40 (Assessment in SpondyloArthritis international Society 40%) response after 12 weeks was used as the primary endpoint. Significantly more patients treated with UPA (52%) achieved the ASAS40 response compared with the PL group (26%) ($p=0.0003$). Post-hoc analysis of the materials of this study found that UPA treatment is significantly superior to PL in terms of influence on quality of life indicators, including ASAS HI (Assessment in SpondyloArthritis international Society Health index) and ASQoL (Ankylosing Spondylitis quality of life) [69]. For example, after 14 weeks ASAS HI normalization (score ≤ 5) was observed in 44.6% of patients in the UPA group and only in 21.1% of patients in the PL group ($p < 0.05$). The minimal clinically important difference (MCID) in terms of ASAS HI change occurred in 44.7% of UPA-treated patients and in 27% of patients in the PL group ($p < 0.05$); in terms of ASQoL, it was observed in 61.4% and 43% of patients, respectively ($p < 0.05$). A rapid improvement in the quality of life parameters was characteristic; it was observed as early as after 4 weeks of therapy.

Psoriatic arthritis (PsA)

In the SELECT-PSA-1 RCT, the efficacy and safety of UPA compared with ADA and PL was assessed in 1705 patients with active PsA [70], 82% of whom had received MTX or other conventional DMARDs with insufficient effect. The patients were randomized into 4 groups (1:1:1:1): UPA 15mg ($n=429$), UPA 30 mg ($n=423$), ADA ($n=429$), and PL ($n=423$). The primary endpoint was the ACR20 response at 12 weeks. It was found that UPA treatment is associated with a decrease in PsA activity. The response (ACR20) was observed in 70.6% of patients who received UPA 15 mg, in 78.5% of patients administered UPA 30 mg, and only in 36% of patients in the PL group

($p < 0.01$ for UPA 15 mg and 30 mg vs. PL) and in 65% of patients in the ADA group ($p < 0.01$ vs. UPA 15 and 30 mg). A higher efficacy of UPA (15 and 30 mg) was observed, as compared with PL and UPA 30 mg, compared with ADA, in the analysis of secondary endpoints (ACR50/70), as well as based on the DAQ-DI and pain changes (only UPA 30 mg). After 24 weeks, UPA-treated patients had a more pronounced slowdown in the progression of joint destruction (mTSS) compared with the PL group ($p < 0.001$). The incidence of ADRs did not differ in patients receiving UPA 15 mg, ADA, or PL, but was moderately increased in patients receiving UPA 30 mg.

The SELECT-PSA-2 RCT included an analysis of the efficacy of UPA in PsA patients resistant to bDMARDs [71]. The study included 641 patients (54.3% women, mean duration of disease 10.1 years). 61% of the patients were resistant to 1 bDMARD, 18% were resistant to 2 bDMARDs, and 13% were resistant to 3 or more bDMARDs. The patients were randomized into 3 groups (1:1:1): UPA 15 mg ($n=211$), UPA 30 mg ($n=218$), and PL ($n=212$). After 12 weeks, the ACR20 response was 59.5%, 63.8%, and 24.1% in the compared groups, respectively ($p < 0.0001$ for both comparisons). UPA was superior to PL in the analysis of secondary endpoints, including the ACR50/70 response and HAQ-DI, SF-36, FACIT-F, SAPS (Self-Assessment of Psoriasis Symptoms) changes. As in the previous studies, the incidence of ADRs in the UPA 15 mg and PL groups did not differ and was higher in patients treated with UPA 30 mg.

Perspectives

The data obtained in the process of large-scale RCTs within the SELECT program indicate that UPA, a “targeted” oral bDMARD, has been duly added to the pharmacotherapy armamentarium for RA (and possibly also other inflammatory rheumatic diseases); its common use in the future may contribute to a change in the paradigm of pharmacotherapy for this disease. Here are some facts confirming this position.

UPA therapy in early RA (SELECT-EARLY) was shown to have a high efficacy significantly superior to that of MTX monotherapy, which is considered the “gold standard” of treatment for this disease [67, 72]. These data allow discussion of the potential use of UPA as the “first” bDMARD, particularly in patients with very high RA activity at the onset of the disease and in whom optimal doses of MTX cannot be prescribed. However, in view of the data on the high efficacy and good tolerability of subcutaneous (s.c.) MTX (compared to the oral formulation of the drug) [72], especially in combination with glucocorticoids, it is advisable to conduct special RCTs devoted to comparing the efficacy and safety of UPA monotherapy and MTX monotherapy (s.c.) or in combination with glucocorticoids (“bridge” therapy). Taking into account the EULAR recommendations on the advisability of prescribing combination therapy with MTX and glucocorticoids in all patients with early RA as part of the “treatment to goal” strategy, a natural question arises about the advantages of “bridge” glucocorticoid therapy in patients for whom initiation of UPA therapy is planned. On the other hand, given the unfavorable consequences of long-term glucocorticoid therapy, primarily those associated with the development of ADRs [73], the possibility of reducing the dose or discontinuing glucocorticoid therapy during treatment with UPA in patients with advanced RA deserves special analysis. This is particularly important since 40–60% of patients who participated in the SELECT program received glucocorticoid therapy at an average dose of >6 mg/

day (table 3). It should be emphasized that the problem of optimizing glucocorticoid therapy in rheumatology has become especially relevant during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, since glucocorticoid therapy is one of the risk factors of severe disease [74].

Since one third of patients with advanced RA have poor adherence to MTX treatment due to insufficient efficacy, development of ADRs, or poor subjective tolerance [75–77], the data on the effectiveness of UPA monotherapy (SELECT-MONOTHERAPY), which does not differ from that of combination therapy with UPA and MTX, attract attention. The advantages of UPA include higher efficacy compared with ADA (SELECT-COMPARE) and ABC (SELECT-CHOICE) and the opportunity to overcome resistance to one or more bDMARDs (SELECT-BYOND). All this taken together expands the possibilities of pharmacotherapy for the most severely ill patients suffering from RA [78].

With regard to the prospects for a wider use of UPA in RA, the possibility of optimizing (reducing) the dose of UPA in patients who have achieved remission of the disease, as previously shown in patients treated with BARI, deserves a special study [79].

The effectiveness of UPA in RA is theoretically well substantiated. In the SELECT-NEXT and SELECT-BEYOND studies, it was shown that a decrease in RA activity (DAS28-ESR) during UPA treatment (12 weeks) was associated with normalized serum concentrations of key immunological biomarkers associated with RA immunopathogenesis [80]. These include IL6, IL1, IL12, IL15, IL18, IFN γ , IFN α , IFN β , TNF, granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), chemokines (CCL23, CCL7), matrix metalloproteinase (MMP) 3, S100A12 (S100 calcium-binding protein A12), which reflect the activation of macrophages, myeloid cells, and lymphocytes [81]. The pronounced anti-inflammatory and immunomodulatory effects of UPA were confirmed by a gene expression analysis (over 100 mRNA transcripts) in whole blood samples (Affymetrix Clarion S HT microarray) obtained from patients included in the SELECT-NEXT RCT [82]. This study demonstrated inhibited expression of the genes of a wide range of cytokines (IFNA, IFNB, IFNG, IL2, IL5, IL6, IL7, IL15, IL21, CSF-2, OSM, TGFB, TNFA), molecules involved in intracellular signaling (STAT, JAK, SYK, PI3K, PRKCA) and activation of the signaling pathway associated with Toll-like receptors (TLR2, TLR3, TLR4, TLR9), as well as other “pro-inflammatory” pathways involved in the activation of innate and acquired immunity, migration of leukocytes, and phagocytic activity. Important data were obtained in a comparison of the molecular effects of UPA and ADA (SELECT-COMPARE) using proteomic analysis (Olink platform) [83]. It was demonstrated that treatment with UPA and ADA leads to a decrease in the concentration of protein biomarkers associated with the functional activity of neutrophils/macrophages, but UPA had a better effect on the “immune” proteins involved in T-cell immune response, while ADA had a higher effect on M1 (“inflammatory”) macrophages. The clinical effect correlated with a decrease in IL6, TNFRSF1A, MMP10, IL2RA, PLAUR, CCL2, TNFRSF10C, SERPINE1 in patients treated with ADA and with decreases in IL17A, IL17C, CCL11, CCL20, TIMP4 in UPA-treated patients. It is noteworthy that of the 184 proteins studied, none was associated with the clinical effects of both drugs. In general, treatment with UPA was accompanied by inhibition of a wider range of “pro-inflammatory” mediators compared with ADA therapy, which is consistent with the

SELECT-COMPARE study indicating a higher clinical efficacy of UPA compared with ADA.

In conclusion, it should be emphasized that, despite the strong theoretical basis and the convincing results of RCTs and long-term LTE studies showing the high efficacy and safety of UPA, the true place of this drug in the treatment of RA will be established during its use in real-world clinical practice in comparison with other JAK inhibitors and bDMARDs in the framework of international and national registries.

REFERENCES

- Baker K.F., Isaacs J.D. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):175–187. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
- Nasonov E.L. 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
- Schwartz D.M., Kanno Y., Villarino A., et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(12):843–862. DOI: 10.1038/nrd.2017.201
- Nasonov E.L., Lila A.M. 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
- Nasonov E.L., Avdeeva A.S., Lila A.M. Efficacy and safety of tofacitinib for immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (Part I). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(1):62–79 (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2020-62-79
- Dhillon S. Tofacitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs.* 2017;77(18):1987–2001. DOI: 10.1007/s40265-017-0835-9
- Nasonov E.L., Lila A.M. 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
- Al-Salama Z.T., Scott L.J. Baricitinib: A review in rheumatoid arthritis. *Drugs.* 2018;78(7):761–772. DOI: 10.1007/s40265-018-0908-4
- Serhal L., Edwards C.J. Upadacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(1):13–25. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1544892
- Tanaka Y. A review of upadacitinib in rheumatoid arthritis [published online ahead of print, 2020 Jul 13]. *Mod Rheumatol.* 2020;1–9. DOI: 10.1080/14397595.2020.1782049
- Villarino A.V., Kanno Y., O'Shea J.J. Mechanisms and consequences of Jak-STAT signaling in the immune system. *Nat Immunol.* 2017;18(4):374–384. DOI: 10.1038/ni.3691
- Hosseini A., Gharibi T., Marofi F., Javadian M., Babaloo Z., Baradaran B. Janus kinase inhibitors: A therapeutic strategy for cancer and autoimmune diseases. *J Cell Physiol.* 2020;235(9):5903–5924. DOI: 10.1002/jcp.29593
- Parmentier J.M., Voss J., Graff C., et al. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494). *BMC Rheumatol.* 2018;2:23. DOI: 10.1186/s41927-018-0031-x
- McInnes I.B., Byers N.L., Higgs R.E., et al. Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):183. DOI: 10.1186/s13075-019-1964-1
- Choy E.H. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(6):953–962. DOI: 10.1093/rheumatology/key339. Erratum in: *Rheumatology (Oxford).* 2019 Jun 1;58(6):1122.
- Dowty M.E., Lin T.H., Jesson M.I., et al. Janus kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis demonstrate similar profiles of in vitro cytokine receptor inhibition. *Pharmacol Res Perspect.* 2019;7(6):e00537. DOI: 10.1002/prp2.537
- Mohamed M.F., Camp H.S., Jiang P., Padley R.J., Asatryan A., Othman A.A. Pharmacokinetics, safety and tolerability of ABT-494, a novel selective JAK 1 inhibitor, in healthy volunteers and subjects with rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacokinet.* 2016;55(12):1547–1558. DOI: 10.1007/s40262-016-0419-y
- Veeravalli V., Dash R.P., Thomas J.A., et al. Critical Assessment of Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Potential of Tofacitinib, Baricitinib and Upadacitinib, the Three Approved Janus Kinase Inhibitors for Rheumatoid Arthritis Treatment. *Drug Saf.* 2020;43(8):711–725. DOI: 10.1007/s40264-020-00938-z
- Kremer J.M., Emery P., Camp H.S., et al. A Phase IIb Study of ABT-494, a Selective JAK-1 Inhibitor, in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(12):2867–2877. DOI: 10.1002/art.39801
- Genovese M.C., Smolen J.S., Weinblatt M.E., et al. Efficacy and Safety of ABT-494, a Selective JAK-1 Inhibitor, in a Phase IIb Study in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(12):2857–2866. DOI: 10.1002/art.39808
- Burmester G.R., Kremer J.M., Van den Bosch F., et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;391(10139):2503–2512. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31115-2
- Genovese M.C., Fleischmann R., Combe B., et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;391(10139):2513–2524. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31116-4
- van Vollenhoven R., Takeuchi T., Pangan A.L., et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib Monotherapy in Methotrexate-naïve Patients with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis (SELECT-EARLY): A Randomised, Double-blind, Active-comparator, Multi-center, Multi-country Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2020;10.1002/art.41384. DOI: 10.1002/art.41384
- Fleischmann R., Pangan A.L., Song I.H., et al. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(11):1788–1800. DOI: 10.1002/art.41032
- Smolen J.S., Pangan A.L., Emery P., et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study [published correction appears in *Lancet.* 2019 Jun 29;393(10191):2590]. *Lancet.* 2019;393(10188):2303–2311. DOI:10.1016/S0140-6736(19)30419-2

Transparency of the study

The study was not sponsored. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript to print.

Declaration of financial and other support

All authors took part in the development of the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors. The authors did not receive any fee for the article.

26. Rubbert-Roth A., Enejosa J., Pangan A., et al. [SAT0151]. Efficacy and safety of upadacitinib versus abatacept in patients with active rheumatoid arthritis and prior inadequate response or intolerance to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-CHOICE): a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Ann Rheum Dis* 2020;79:1015–1016. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.2059
27. Kameda H., Takeuchi T., Yamaoka K., Oribe M., Kawano M., Zhou Y., Othman A.A., Pangan A.L., Kitamura S., Meerwein S., Tanaka Y. Efficacy and safety of upadacitinib in Japanese patients with rheumatoid arthritis (SELECT-SUNRISE): a placebo-controlled phase IIb/III study. *Rheumatology* (Oxford). 2020;59(11):3303–3313. doi: 10.1093/rheumatology/keaa084
28. Fleischmann R.M., Genovese M.C., Enejosa J.V., et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):1454–1462. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215764
29. Strand V., Pope J., Tundia N., et al. Upadacitinib improves patient-reported outcomes in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: results from SELECT-NEXT [published correction appears in *Arthritis Res Ther*. 2020 Jun 9;22(1):137]. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):272. DOI: 10.1186/s13075-019-2037-1
30. Strand V., Schiff M., Tundia N., et al. Effects of upadacitinib on patient-reported outcomes: results from SELECT-BEYOND, a phase 3 randomized trial in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):263. DOI: 10.1186/s13075-019-2059-8
31. Fleischmann R., Song I.H., Enejosa J., et al. [THU0201]. Long-term safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: results at 72 weeks from the SELECT-COMPARE study. *Ann Rheum Dis* 2020;79:323. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1418
32. Smolen J.S., Emery P., Rigby W., et al. [THU0213]. Upadacitinib as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis and prior inadequate response to methotrexate: results at 84 weeks from the SELECT-MONOTHERAPY study. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:331–332. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.961
33. Van Vollenhoven R., Takeuchi T., Rischmueller M., et al. [THU0217]. Upadacitinib monotherapy in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis: results at 72 weeks from SELECT-EARLY. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:334–335. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1857
34. Van Vollenhoven R., Ostor A., Mysler E., et al. [FRI0138]. The impact of upadacitinib versus methotrexate or adalimumab on individual and composite disease measures in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:651–652. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1426
35. Kapetanovic M.C., Andersson M., Friedman A., et al. [SAT0145]. Efficacy and safety of upadacitinib monotherapy in mtx-naïve patients with early active ra receiving treatment within 3 months of diagnosis: a post-hoc analysis of the SELECT-EARLY. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1011. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1431
36. Buch M., Wells A., Rubbert-Roth A., et al. Comparative Analysis of Upadacitinib Monotherapy and Upadacitinib Combination Therapy for the Treatment of Rheumatoid Arthritis from Two Phase 3 Trials [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/a-comparative-analysis-of-upadacitinib-monotherapy-and-upadacitinib-combination-therapy-for-the-treatment-of-rheumatoid-arthritis-from-two-phase-3-trials/>. Accessed August 20, 2020.
37. Genovese M.C., Fleischmann R., Blanco R., et al. [OP0029]. Switching between the jak1-selective inhibitor-upadacitinib and adalimumab following initial non-response: clinical and functional outcomes among rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:83–84.
38. Peterfy C., Strand V., Genovese M.C., et al. [THU0211]. Radiographic outcomes in patients with rheumatoid arthritis receiving upadacitinib as monotherapy or in combination with methotrexate: results at 2 years from the SELECT-COMPARE and SELECT-EARLY studies. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:330–331. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1869
39. Weinblatt M., Mysler E., Ostor A., et al. [FRI0140]. Impact of baseline demographics and disease activity on outcomes in patients with rheumatoid arthritis receiving upadacitinib. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:653–654. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.907
40. Nasonov E.L. Abatacept for rheumatoid arthritis: a novel formulation, new mechanisms, new possibilities. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):522–541 (In Russ.) DOI: 10.14412/1995-4484-2015-522-541
41. Schiff M., Weinblatt M.E., Valente R., et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):86–94. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203843
42. Gossec L., Dougados M., Dixon W. Patient-reported outcomes as end points in clinical trials in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2015;1(1):e000019. DOI: 10.1136/rmdopen-2014-000019
43. Cohen S.B., Van Vollenhoven R., Curtis J.R., et al. [THU0197]. Safety profile of upadacitinib up to 3 years of exposure in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:319–320. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.2396
44. Winthrop K., Calabrese L., Van den Bosch F., et al. [FRI0141]. Characterization of serious infections with upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:654–655. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.2761
45. Winthrop K., Nash P., Yamaoka K., et al. [THU0218]. Incidence and risk factors for herpes zoster in rheumatoid arthritis patients receiving upadacitinib. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:335–336. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.2744
46. Choy E., McInnes L., Cush J., et al. [THU0195]. Incidence and risk of venous thromboembolic events among patients with rheumatoid arthritis enrolled in the upadacitinib SELECT clinical trial program. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:317–318. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.2897
47. Sepriano A., Kerschbaumer A., Smolen J.S., et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):760–770. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216653
48. Kerschbaumer A., Sepriano A., Smolen J.S., et al. Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):744–759. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216656
49. Song G.G., Choi S.J., Lee Y.H. Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(8):1563–1571. DOI: 10.1111/1756-185X.13616
50. Lee Y.H., Song G.G. Relative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib in comparison to adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis [published online ahead of print, 2020 Feb 13]. Relative Wirksamkeit und Sicherheit von Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib und Filgotinib im Vergleich zu Adalimumab bei Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis [published online ahead of print, 2020 Feb 13]. *Z Rheumatol*. 2020;10.1007/s00393-020-00750-1. DOI: 10.1007/s00393-020-00750-1

51. Jegatheeswaran J., Turk M., Pope J.E. Comparison of Janus kinase inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Immunotherapy*. 2019;11(8):737–754. DOI: 10.2217/imt-2018-0178
52. Wang F., Sun L., Wang S., et al. Efficacy and Safety of Tofacitinib, Baricitinib, and Upadacitinib for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(7):1404–1419. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.01.039
53. Ho Lee Y., Gyu Song G. Comparative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib and peficitinib as monotherapy for active rheumatoid arthritis. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45(4):674–681. DOI: 10.1111/jcpt.13142
54. Song G.G., Lee Y.H. Comparative efficacy and safety of 15 and 30 mg upadacitinib administered to patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Rheumatol*. 2020;79(1):103–111. DOI: 10.1007/s00393-019-0601-3
55. Bechman K., Subesinghe S., Norton S., et al. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(10):1755–1766. DOI: 10.1093/rheumatology/kez087
56. Pharmacoeconomic Review Report: Upadacitinib (Rinvoq): (AbbVie). Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; March 2020.
57. 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
58. Edwards C., Sawant R., Du E., et al. [THU0168]. A matching-adjusted indirect comparison (MAIC) of upadacitinib versus tofacitinib in csdmard-ir patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA). *Ann Rheum Dis*. 2019;78:358. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.7189
59. van der Heijde D., Strand V., Tanaka Y., et al. Tofacitinib in Combination With Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis: Clinical Efficacy, Radiographic, and Safety Outcomes From a Twenty-Four-Month, Phase III Study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(6):878–891. DOI: 10.1002/art.40803
60. Strand V., Kremer J.M., Gruben D., Krishnaswami S., Zwillich S.H., Wallenstein G.V. Tofacitinib in Combination With Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis: Patient-Reported Outcomes From a Phase III Randomized Controlled Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(4):592–598. DOI: 10.1002/acr.23004
61. van Vollenhoven R.F., Fleischmann R., Cohen S., et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis [published correction appears in *N Engl J Med*. 2013 Jul 18;369(3):293]. *N Engl J Med*. 2012;367(6):508–519. DOI: 10.1056/NEJMoa1112072
62. Fleischmann R., Mysler E., Hall S., et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10093):457–468. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31618-5
63. Dougados M., van der Heijde D., Chen Y.C., et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study [published correction appears in *Ann Rheum Dis*. 2017 Sep;76(9):1634]. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):88–95. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210094
64. Taylor P.C., Keystone E.C., 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
65. Li Z., Hu J., Bao C., et al. [SAT0218]. Efficacy and safety of baricitinib in mtx-ir patients with rheumatoid arthritis: 52 week results from a phase 3 study (RA-BALANCE). *Ann Rheum Dis*. 2018;77:969–970. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.1983
66. Bechman K., Subesinghe S., Norton S., et al. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(10):1755–1766. DOI: 10.1093/rheumatology/kez087
67. Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma J.W.J., 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
68. van der Heijde D., Song I.H., Pangan A.L., et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;394(10214):2108–2117. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32534-6
69. Kiltz U., Sieper J., Deodhar A., et al. [THU0375]. Improvements in global functioning and health-related quality of life and their association with disease activity and functional improvement in patients with active ankylosing spondylitis treated with upadacitinib: results from the select-axis 1 trial. *Ann Rheum Diseases*. 2020;79:420–421. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.857
70. McInnes I., Anderson J., Magrey M., et al. [LB0001]. Efficacy and safety of upadacitinib versus placebo and adalimumab in patients with active psoriatic arthritis and inadequate response to non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-PsA-1): a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:16–17. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.6727
71. Genovese M.C., Lertratanakul A., Anderson J., et al. [OP0223]. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active psoriatic arthritis and inadequate response to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-PSA-2): a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:139. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1229
72. Nasonov E.L. Methotrexate in rheumatoid arthritis – 2015: new facts and ideas. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):421–433 (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2015-421-433
73. Chatzidionysiou K., Sfrikakis P.P. Low rates of remission with methotrexate monotherapy in rheumatoid arthritis: review of randomised controlled trials could point towards a paradigm shift. *RMD Open*. 2019;5(2):e000993. Published 2019 Jul 27. DOI: 10.1136/rmdopen-2019-000993
74. Doria A., Zavaglia D. Monotherapy is a relevant option in rheumatoid arthritis treatment: a literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(5):862–871.
75. Choy E., Aletaha D., Behrens F., et al. Monotherapy with biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(5):689–697. DOI: 10.1093/rheumatology/kew271
76. Nasonov E.L., Olyunin Yu.A., Lila A.M. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):263–271 (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
77. Oray M., Abu Samra K., Ebrahimiadib N., et al. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(4):457–465. DOI: 10.1517/14740338.2016.1140743
78. Gianfrancesco M., Hyrich K.L., Al-Adely S., et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(7):859–866. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217871
79. Takeuchi T., Genovese M.C., Haraoui B., et al. Dose reduction of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis achieving sustained disease control: results of a prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):171–178. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213271

80. Schwartz D.M., Bonelli M., Gadina M., O'Shea J.J. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(1):25–36. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.167
81. Firestein G.S., McInnes I.B. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity.* 2017;46(2):183–196. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.02.006
82. Sornasse T., Sokolove J., McInnes I. Treatment with Upadacitinib Results in the Normalization of Key Pathobiologic Pathways in Patients with Rheumatoid Arthritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/treatment-with-upadacitinib-results-in-the-normalization-of-key-pathobiologic-pathways-in-patients-with-rheumatoid-arthritis/>. Accessed August 21, 2020.
83. Lent S., Sornasse T., Georgantas R., Sokolove J., McInnes I. Molecular Analysis of the Mode of Action of Upadacitinib in Rheumatoid Arthritis Patients: Whole Blood RNA Expression Data from the SELECT-NEXT Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/molecular-analysis-of-the-mode-of-action-of-upadacitinib-in-rheumatoid-arthritis-patients-whole-blood-rna-expression-data-from-the-select-next-study>.
84. Sornasse T., Song I.H., Radstake T., et al. [FRI0026]. Proteomics analysis comparing the mode of action of upadacitinib and adalimumab head to head in ra identifies novel, discrete early immune pathway modulation in the SELECT-COMPARE phase 3 study. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:585–586. DOI: 10.1136/annrheum-dis-2020-eular.1908

Nasonov E.L. ORCID: <https://orcid.org/000-002-1598-8360>

Lila A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Первичная гипертрофическая остеоартропатия

Е.Л. Трисветова

УО «Белорусский государственный медицинский университет»
220116, Республика Беларусь, Минск, пр. Дзержинского, д. 83

Belarusian State Medical University
220116, Republic of Belarus, Minsk, Dzerzhinsky Ave., 83

Контакты: Трисветова
Евгения Леонидовна;
trsvet-47@mail.ru

Contact: Trisvetova E. L.
trsvet-47@mail.ru

Поступила: 08.05.2019

Представлены сведения о редком наследственном заболевании — первичной гипертрофической остеоартропатии с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным наследованием. Генетическая гетерогенность обуславливает клинический полиморфизм симптомов, появляющихся в детском и подростковом возрасте. Дифференциальную диагностику необходимо проводить со вторичной гипертрофической остеоартропатией, встречающейся в 90% случаев и ассоциированной со злокачественными новообразованиями, ревматическими болезнями и другими заболеваниями. Важное значение отводится рентгенологическим признакам, позволяющим уточнить локализацию, протяженность и характер поражения костей. Специфическое лечение заболевания отсутствует.

Ключевые слова: гипертрофическая остеоартропатия, первичная, вторичная, диагностика, дифференциальная диагностика

Для цитирования: Трисветова Е.Л. Первичная гипертрофическая остеоартропатия. Научно-практическая ревматология 2020;58(5):544–549.

PRIMARY HYPERTROPHIC OSTEOARTHROPATHY

Evgenia L. Trisvetova

The article presents information about a rare hereditary disease — primary hypertrophic osteoarthropathy with autosomal dominant and autosomal recessive inheritance. Genetic heterogeneity is responsible for the clinical polymorphism of symptoms that appear in childhood and adolescence. Differential diagnosis should be carried out with secondary hypertrophic osteoarthropathy, which occurs in 90% of cases and is associated with malignant neoplasms, rheumatic diseases and other diseases. X-ray signs are of great importance to clarify the localization, extent and nature of bone lesions. There is no specific treatment for the disease.

Keywords: hypertrophic osteoarthropathy, primary, secondary, diagnosis, differential diagnosis

For citation: Trisvetova E. L. Primary hypertrophic osteoarthropathy. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice 2020;58(5):544–549 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-544-549

Первичная гипертрофическая остеоартропатия (ПГО) — заболевание, характеризующееся патологическим разрастанием кожи и периостальных тканей, изменением дистальных фаланг пальцев рук и/или ног, синовитом [1]. ПГО относится к редким наследственным заболеваниям, обусловленным генетическими дефектами в метаболическом пути простагландина E2 (ПГЕ2), с предполагаемым нарушением катаболизма ПГЕ2 и повышением его уровня в крови, моче и тканях организма [1]. Генетическая гетерогенность заболевания вызывает широкий спектр клинических проявлений, среди которых основными являются изменения кожи и скелета, а критериями диагностики — пахидермия, утолщение дистальных отделов ногтевых фаланг пальцев (digital clubbing), невоспалительный выпот в крупных суставах и периостоз трубчатых костей. Частым основанием обращения к врачу являются боли в суставах или костях, напоминающие ревматические болезни, эндокринопатии. Дифференциальную диагностику ПГО проводят с хроническими воспалительными ревматическими заболеваниями, прогрессирующей диафизарной дисплазией, гипервитаминозом А, акромегалией, тиреоидной акропахией, побочным действием вориконазола, вторичной гипертрофической остеоартропатией (ВГО), возникающей при многих заболеваниях внутренних органов.

Гипертрофическая остеоартропатия — описана впервые в XIX веке французским невропатологом Р. Мари (1890 г.) и австрийским терапевтом Е. Вамбергер (1891 г.) у пациентов с тяжелыми болезнями легких и сердца, вместе с тем изменения концевых фаланг пальцев в виде «бараньих палочек» известны со времен Гиппократов [2].

Клиническая картина ПГО (синонимы: пахидермопериостоз, идиопатическая или гипертрофическая остеоартропатия, синдром Турена — Соланта — Голе и т.п.) описана немецким врачом N. Friedreich в 1868 г., дополнена французскими дерматологами А. Touraine G. Solente, L. Gole в 1935 г. Термин «синдром Мари — Бамбергера» (Bamberger — Marie), или «Пьера Мари — Бамбергера» (Pierre Marie — Bamberger) используют для обозначения ПГО и ВГО (табл. 1).

Распространенность

ПГО встречается в 3–5% всех случаев гипертрофической остеоартропатии, ВГО диагностируют в 95–97% случаев. Изредка гипертрофическая остеоартропатия задолго (за 6–20 лет) предшествует заболеванию, при котором она является вторичной [2]. Распространенность ПГО неизвестна, по мнению Z. Jajic и соавт., она составляет 0,16% с соотношением мужчин и женщин 7–9:1 [4, 5].

Этиология и патогенез

Существует несколько теорий развития заболевания [2]. Считается, что его возникновение может быть связано с:

- изменением функции легких при легочной гипертензии;
- повышением уровня фактора роста фибробластов (за счет увеличения синтеза или нарушения элиминации);
- высоким уровнем антигена фактора Виллебранда в плазме крови;

Таблица 1. Номенклатура утолщения дистальных фаланг пальцев и гипертрофической остеоартропатии [3, адаптировано]

Состояние	Синонимы и эпонимы
Утолщение концевых фаланг пальцев (Clubbing)	Пальцы Гипократа, пальцы в виде «барабанных палочек», акропахия
Гипертрофическая остеоартропатия	Синдром Bamberger – Marie, синдром Pierre Marie – Bamberger, акропахия
Первичная гипертрофическая остеоартропатия	Идиопатическая гипертрофическая остеоартропатия, пахидермопериостоз, синдром Touraine – Solente – Gole, синдром Friedrich – Erb – Arnold
Вторичная гипертрофическая остеоартропатия	Гипертрофическая легочная остеоартропатия (в случае легочной причины), синдром Bamberger – Marie, синдром Pierre Marie – Bamberger

- мутациями в гене *HGPD*, (*15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase*), из-за которых нарушается метаболизм ПГЕ2;

- избыточным уровнем сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), обусловленным гипоксией.

В настоящее время ПГО рассматривается как наследственное заболевание, в большинстве случаев с аутосомно-доминантным наследованием с разной степенью экспрессивности и пенетрантности и семейной агрегацией у 25–38% пациентов [6]. Выявлена гетерогенность ПГО-мутации в двух генах (*HPGD* и *SLCO2A1*), ответственных за развитие заболевания. Мутации в гене *HPGD* (*HPGD*; OMIM 601688), кодирующем NAD⁺зависимую 15-гидроксипроостагландин дегидрогеназу – фермент, участвующий в катаболизме ПГЕ2, приводят к повышению его уровня и экспрессии СЭФР. В результате стимулируется костное ремоделирование и синтез соединительной ткани (изменяется экспрессия структурных генов внеклеточного матрикса: агрекана, версикана, коллагенов типа I и II), обуславливающих основные клинические проявления [6]. Мутации в гене *SLCO2A1* (*SLCO2A1*; OMIM 601460), выявленные в корейской, китайской и японской популяции, изменяют синтез трансмембранного транспортера ПГЕ2 [7, 8].

Катаболизм ПГЕ2 включает две стадии: избирательное поглощение через плазматическую мембрану с участием гена *SLCO2A1* и внутри клетки – с участием гена *HPGD*. Молекулярно-генетические исследования показали два типа наследования ПГО: аутосомно-доминантный (*RHOAD*; OMIM 167100) встречается в 54,4% случаев [8]; аутосомно-рецессивный, тип 1 (*RHOAR1*; OMIM 259100) из-за мутации в гене *HPGD*; аутосомно-рецессивный, тип 2 (*RHOAR2*; OMIM 614441) вследствие мутации в гене *SLCO2A1* (табл. 2) [8].

Предложены две гипотезы патогенеза ПГО: нейрогенная и гуморальная. Нейрогенная объясняет изменения в костях скелета и коже повышенной активностью парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Она основана на предположении, что вследствие избыточного влияния блуждающего нерва расширяются сосуды и увеличивается кровоток в конечностях [9]. Согласно гуморальной теории, клинические симптомы заболевания формируются под влиянием на молекулярном уровне цитокинов и факторов роста, включая тромбоцитарный фактор роста, ПГЕ2 и СЭФР [10].

Основная роль ПГЕ2 в развитии клинических симптомов реализуется за счет аутокринных и паракринных

механизмов с инициацией ряда сигнальных путей при связывании с различными рецепторами. При обеих формах ПГО наблюдается повышение уровня циркулирующего ПГЕ2 на фоне его усиленного катаболизма [9, 11].

Манифестация и тяжесть клинических симптомов ПГО зависят от характера и комбинации мутаций, которые обуславливают различную концентрацию ПГЕ2 в сыворотке крови, моче и тканях. При этом у пациентов с мутациями в генах *HPGD* и *SLCO2A1* уровни ПГЕ2 и его метаболита ПГЕ-М в моче существенно выше, чем у больных с мутацией в гене *SLCO2A1* [7].

W. Seifert и соавт. [11] наблюдали позднее появление симптомов ПГО у пациентов с гомозиготными мутациями в гене *SLCO2A1*. Изменения дистальных фаланг пальцев возникали в период полового созревания, пахидермия – после пубертатного периода. Вместе с тем авторы отметили, что поражение суставов и пахидермия у людей с гомозиготными мутациями *SLCO2A1* были более выраженными по сравнению с людьми с гомозиготными или сложными гетерозиготными мутациями *HPDG*. Полагают C. P. Diggle и соавт. утверждали, что периостоз наблюдается в обеих группах, однако акроостеолиз более выражен при мутации в гене *HPGD*, а миелофиброз возникает при двуваллельных мутациях в гене *SLCO2A1*, но не с *HPGD* [9, 12].

Классификация

Описаны три клинические формы ПГО: полная форма с периостозом и пахидермией, неполная форма без пахидермии и фрустрирующая форма с пахидермией и минимальными скелетными изменениями. Неполная форма заболевания является наиболее распространенной. Диагностика при полной форме с характерным поражением трубчатых костей и кожи, открытым артериальным протоком не вызывает затруднений, при неполной и особенно фрустрирующей форме необходимо молекулярно-генетическое подтверждение диагноза и наличие одного или нескольких гистологических признаков пахидермии (отек кожи, отложение муцина, дегенерация эластических волокон, гиперплазия сальных желез и фиброз кожи).

Клиническая картина

Заболевание начинается в возрасте до 1 года или в пубертатный период, далее в течение 5–10 лет кожные и костные изменения прогрессируют и на протяжении всей

Таблица 2. Фенотип, наследование и локализация мутаций в генах при первичной гипертрофической остеоартропатии

Локализация на хромосоме	Фенотип	Наследование	Фенотип в OMIM	Ген
Не определена	Гипертрофическая остеоартропатия, первичная	Аутосомно-доминантное	167100	<i>RHOAD</i>
4q34.1	Гипертрофическая остеоартропатия, первичная 1	Аутосомно-рецессивное	259100	<i>HPGD</i>
4q34.1	Краниостеоартропатия	Аутосомно-рецессивное	259100	<i>HPGD</i>
3q22.1-q22.2	Гипертрофическая остеоартропатия, первичная 2	Аутосомно-рецессивное	614441	<i>SLCO2A1</i>

жизни человека не исчезают, или, в редких случаях, нарастают [13, 14].

Маленьким детям с измененными болезненными суставами, открытым артериальным протоком, поздним закрытием родничков, широкими швами на черепе со вставочными костями необходимо выполнить молекулярно-генетическое исследование для исключения или подтверждения диагноза ПГО. Периостоз, пахидермия, деформация дистальных отделов пальцев не успевают развиться в раннем детском возрасте [15].

ПГО может протекать малосимптомно — отсутствуют конкретные жалобы пациента, изменения пальцев в виде «барабанных палочек» врачи диагностируют при обращении по поводу других заболеваний. Первыми симптомами могут быть жжение или боли в дистальных отделах трубчатых костей конечностей, кончиках пальцев, выпот в крупных суставах [2].

В случае развития ПГО в раннем детстве выявляют открытый артериальный проток (в 25% случаев при наличии мутации в гене *HPGD* и в 0,5% в общей популяции), связанный у новорожденного с отсутствием быстрого снижения уровня ПГЕ2 после появления легочного дыхания, а также дефекты швов черепа (широкие швы из-за позднего закрытия родничков, вставочные кости) [5, 8].

Костные изменения дистальных отделов фаланг пальцев встречаются в виде гипертрофических и реже — остеолитических нарушений. Гипертрофические нарушения обусловлены асептическим воспалением с развитием интерстициального отека капиллярного ложа, пролиферацией капилляров, повышенным разрастанием соединительной ткани с избыточным накоплением коллагеновых волокон [5, 14]. При микроскопическом исследовании определяют лимфоцитарные инфильтраты, являющиеся признаком воспалительных изменений, большое количество артерио-венозных анастомозов, увеличение толщины сосудистой стенки, в клетках сосудистого эндотелия выявляются везикулы (тельца Weibel — Palade), содержащие фактор фон Виллебранда, Р-селектин, эндотелин-1 и другие белки, указывающие на повышение активности эндотелия в результате повреждения тканей. Акроостеолиз отмечают при формировании «барабанных палочек» в детском возрасте в 78% случаев, часто при ВГО (при врожденных «синих» пороках сердца) [2, 13, 15].

Формирование пальцев в виде «барабанных палочек» проходит 4 этапа: флюктуация и размягчение ногтя с признаками «покачивания», увеличение угла между ногтевой пластиной и дорсальной поверхностью дистальной фаланги более 160°, увеличение выпуклости ногтей, повышение местной температуры и потливости, появление глянцевого блеска ногтей и прилегающей кожи с продольной исчерченностью ногтевой пластины [15].

Клинические проявления суставного синдрома вариabельны: от легких артралгий до интенсивных болей в суставах запястья, лучезапястных, локтевых, голеностопных и коленных суставах. Объем движений в пораженных часто симметричных суставах ограничен, возможно появление выпота в крупных суставах (коленных, голеностопных, лучезапястных), контрактур. При пункции сустава извлекают жидкость не воспалительного характера с содержанием клеток <500 в 1 мкл [16].

Кожные проявления — пахидермия — отличаются разнообразием и встречаются при полной форме ПГО: утолщение кожи лица — огрубение и глубокие борозды на лице

(«львиное» лицо), утолщение кожи тыльной поверхности кистей, акне, себорея, экзема, фолликулит, ладонно-подошвенный гипергидроз. Из-за толстых складок в надбровной области появляется двусторонний блефароптоз, складчатость кожи головы (*cutis verticis gyrata*), придающие вид «головы бульдога». Утолщение кожи рук и ног происходит без складок, цилиндрическую деформацию ног сравнивают с ногами слона [2, 17].

Нередко при инструментальном исследовании диагностируют язву желудка, протекающую малосимптомно [2].

Инструментальная диагностика

Рентгенологическое исследование относится к информативным методам, позволяющим диагностировать малосимптомное течение заболевания. Ремоделирование костей пальцев конечностей при длительном течении заболевания изредка приводит к костной резорбции — акроостеолизу, определяемому при рентгенологическом исследовании [3].

К основным рентгенологическим признакам ПГО относится периостоз, который проявляется формированием новой костной ткани симметрично вдоль трубчатых костей с участием эпифизов и обязательным вовлечением большеберцовых костей [18]. Выделяют поэтапное прогрессирование рентгенологических изменений: увеличение количества пораженных костей, протяженности поражения каждой кости и формы периостальной реакции.

В легких случаях отмечают поражение голеней, в основном малоберцовых костей. Периостоз ограничен диафизом и выглядит дополнительной линейной многослойной тенью, увеличивая окружность кости без изменения формы. При умеренном поражении периостоз распространяется на эпифизы костей и представлен многослойной ламинированной тенью. В тяжелых случаях патологические изменения определяют во всех трубчатых костях, вовлекаются диафизы и метафизы, периостоз выглядит как тень неправильной конфигурации [19]. Тяжесть периостоза зависит от длительности заболевания и не различается при первичном или вторичном процессе.

Прогрессирование изменений происходит в проксимальном направлении с поражением метафизов, в патологический процесс вовлекаются малоберцовые, бедренные, лучевые, локтевые, плечевые кости, возможно вовлечение ключиц, костей запястья и плюсны. Периостальная реакция определяется как сплошная, линейная, плотная или слоистая [3].

Периостоз обусловлен неоангиогенезом, отеком и пролиферацией остеобластов в дистальных отделах трубчатых костей с избыточным образованием соединительной ткани и субпериостальным отеком, приподнимающим надкостницу. Далее происходит депонирование новой остеоидной матрицы под надкостницу и формируется новая кость. Дистальные отделы трубчатых костей оказываются в «муфтах» из новой костной ткани [2].

Формирование новой костной ткани сопровождается жжением, нарушением чувствительности в дистальных отделах конечностей, скованностью кистей или стоп, потливостью ладоней и стоп [9].

В редких случаях исследователи отмечают также изменения коротких и плоских костей и окостенение связок и межкостных мембран [3, 12].

Наряду с периостальными изменениями появляются признаки вовлечения в патологический процесс

синовиальных оболочек — утолщение и «слоистость». При гистологическом исследовании синовиальной оболочки определяют отек, гиперплазию меди субсиновиальных сосудов, лимфоплазмоцитарную инфильтрацию, редко — полиморфноядерные лейкоциты [10].

При рентгенологическом исследовании суставов выявляют выпот в полости сустава, редко сужение суставной щели, возможно появление околосуставных эрозий, в более поздний период — признаки остеоартрита. Исследователи отмечают поражение осевого скелета — спондилолистез, сужение межпозвоночных пространств [3].

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявляют периостальную реакцию с интенсивностью сигнала от низкой до промежуточной на T1-взвешенных изображениях и низкую интенсивность сигнала на T2-взвешенных изображениях. В мягких тканях определяют реактивные изменения, отек мышц или фасций. МРТ позволяет выявить выпот в полости суставов [20].

При скинтиграфическом исследовании с технецием 99m определяют повышенное поглощение радиоизотопа в надкостнице дистальных отделов трубчатых костей, известное как симптом «колеи», вдоль кортикальных краев диафиза и метафиза. Сканирование костей — чувствительный метод для определения степени выраженности изменений при ПГО. Одностороннее поражение костей конечности характерно для локализованной формы ВГО [21].

При позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с изотопом ^{18}F -фтордезоксиглюкозы выявляются симметричные гиперметаболические нарушения вдоль длинных трубчатых костей нижних конечностей [22].

Лабораторная диагностика

В настоящее время не предложено ни одного специфического лабораторного исследования для диагностики ПГО [2]. В результатах лабораторных исследований как неспецифический и необязательный признак отмечают повышенный уровень маркеров костной ткани — щелочной фосфатазы, остеокальцина или аминоконцевого пропептида проколлагена типа I.

Морфологическое исследование кожи и сосудов

Пахидермия характеризуется значительным увеличением фибриллярных структур дермы и подкожной клетчатки с вращением волокнистой соединительной ткани в нижележащие ткани и их уплотнением. Эпидермис не изменен, увеличение толщины дермы происходит за счет роста коллагеновых и эластиновых волокон, обусловленного пролиферацией фибробластов, и появления небольших очагов периваскулярных и перифолликулярных лимфогистиоцитарных инфильтратов. К признакам фолликулита относят расширение остии волосных фолликулов за счет повышенного скопления роговых масс. Количество потовых и сальных желез значительно увеличивается, развивается гипертрофия или гиперплазия железистых клеток [15, 17].

Патологические изменения в виде фиброза стенки определяют при исследовании сосудов всех типов, в некоторых случаях патологические изменения находят в сосудистой стенке внутренних органов [17].

Дифференциальный диагноз

Клинические проявления ПГО нередко имитируют признаки ревматических заболеваний.

К ревматическим заболеваниям, мимикрирующим или ассоциированным с гипертрофической

остеоартропатией, относят ревматоидный артрит, системную красную волчанку, ювенильный артрит, анкилозирующий спондилит, остеоартрит, стероидную миопатию [23–28]. Клинический диагноз основывается на комплексе симптомов, характерных для ревматического заболевания, иммунологических и лабораторных тестах, рентгенологических и скинтиграфических признаках, эффективности начального лечения глюкокортикоидами или другой этиопатогенетической терапии.

Учитывая начало ГПО в детском или пубертатном периоде, необходимо проводить дифференциальную диагностику с другими заболеваниями: наследственными — прогрессирующей диафизарной дисплазией, акромегалией, мультифокальным остеомиелитом, травмами, полученными в результате жестокого обращения с ребенком, новообразованиями с поражением костей (саркома Ewing, лейкоз и т. п.) [3]. В диагностике заболеваний учитывают социально-бытовые факторы, наследственность, результаты лабораторных тестов (общий анализ крови, определение уровня СРБ, функции печени, почек и т. п.). Важным этапом диагностики является исследование внутренних органов и рентгенологическое исследование костей.

Прогрессирующая диафизарная дисплазия (болезнь Samurati — Engelmann) — редкое аутосомно-доминантное заболевание, проявляющееся в детском возрасте болями в костях конечностей, прогрессирующей мышечной усталостью и атрофией мышц, нарушением походки и симметричным утолщением кортикального слоя длинных трубчатых костей. Заболевание появляется в возрасте 3–4 лет, кортикальные нарушения вначале не симметричные, участки поражения чередуются с не измененными. С возрастом гиперостоз становится симметричным генерализованным, диафизы длинных трубчатых костей расширены за счет эндостального и периостального образования новой кости, дефигурация определяется визуально и при пальпации, появляются контрактуры в коленных и тазобедренных суставах. В патологический процесс не вовлекаются метафизы и эпифизы костей. При прогрессировании заболевания развивается склероз основания черепа, вследствие которого происходит сдавление черепных нервов, приводящее к потере зрения или слуха. При скинтиграфии костей повышенное накопление изотопа отмечают в утолщенном кортикальном слое [29].

Акромегалия относится к заболеваниям, вызванным нарушением функции передней доли гипофиза. Проявляется клинически увеличением размеров и утолщением костей лица, черепа, конечностей, появлением прогнатизма. Пациенты отмечают головные боли, утомляемость, снижение интеллектуальных способностей, артралгии в крупных суставах, повышение артериального давления, потливость, гиперпигментацию кожи в складках, изменение голоса. Диагностируют заболевание по внешним признакам, наличию синдрома карпального канала, появлению обструктивного апноэ сна, при лабораторном исследовании определяют повышение уровня соматотропного гормона, положительный оральный тест на толерантность к глюкозе, гиперкальциурию. Нередко рентгенологически диагностируют опухоль гипофиза [2].

Тиреоидная акропахия — редкое аутоиммунное заболевание, развивающееся у пациентов с токсическим зобом и гипер-, эу- или гипотиреозом. Клиническими признаками являются офтальмопатия, отек и изменения мягких тканей пальцев в виде «барабанных палочек». Рентгенологически

выявляют периостальную реакцию трубчатых костей конечностей. Диагностика заболевания проводится на основании клинических признаков нарушения функции щитовидной железы, ультразвукового исследования и определения уровня гормонов щитовидной железы [1].

ПГО необходимо дифференцировать с ВГО, возникающей при многих заболеваниях внутренних органов (легких, плевры, средостения, сердца и сосудов, печени, пищевода, желудка, поджелудочной железы, кишечника).

Клинические признаки ВГО нередко появляются в возрасте 55–75 лет, в 90% случаев манифестация заболевания ассоциирована с наличием злокачественной опухоли. Системное инструментальное исследование (рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и сердца, эндоскопические методы исследования и т.п.) помогает выявить заболевания, сопровождающиеся признаками гипертрофической остеоартропатии.

Известны другие факторы, обуславливающие развитие периостоза трубчатых костей конечностей, среди которых применение вориконазола (противогрибковое средство), венозный стаз на нижних конечностях или венозная недостаточность, гипервитаминоз А, цинга [2, 14, 15].

Вориконазол используют у пациентов с иммунодефицитом при аспергиллезе или кандидозе. На фоне лечения появляются рефрактерные к действию противовоспалительных препаратов боли в суставах, костях, рентгенологически выявляют асимметричное поражение костей — плотный, очаговый периостит на ключицах, ребрах, лопатках, в области вертлужной впадины, суставов рук. При сцинтиграфии скелета определяют повышенное накопление радиоизотопа в участках периостальных изменений, напоминающее множественное метастатическое поражение кости. После прекращения приема препарата симптомы периостита исчезают [30].

Длительный венозный стаз при варикозной болезни вен нижних конечностей у пациентов среднего и пожилого возраста вызывает периостальную реакцию в области большеберцовой и малоберцовой кости из-за повышенного давления на надкостницу. При венозной недостаточности периостальная реакция симметричная, рентгенологически определяют тень с неровными краями — «мохнатую» и толстую. Характерными признаками являются подкожный отек, флеболиты и дистрофическая кальцификация мягких тканей. При сцинтиграфии костей наблюдают поглощение радиоизотопа в мягких тканях конечностей [31].

Гипервитаминоз А возникает при избыточном потреблении ретиноидов детьми или подростками с акне, псориазом. При рентгенологическом исследовании периостоз выглядит плотным, с волнистой поверхностью, начинается в области диафиза и уменьшается к концам кости, возможно утолщение коркового слоя кости. Изменения локализируются в области локтевой кости, плечевых костей, поражается ключица, большеберцовая и малоберцовая кости. К частым рентгенологическим признакам относят преждевременное закрытие и изменение формы (конические) эпифизов, кальцификацию сухожилий и связок, гиперостоз шейного отдела позвоночника [29, 32].

Прогноз и лечение

ПГО, как правило, не влияет на продолжительность жизни, поскольку прогрессирование симптомов прекращается через 10 лет от начала заболевания. Вместе с тем наблюдение за пациентами необходимо продолжать длительно в связи с вероятностью дебюта не ПГО, а ВГО, прогрессирующей на фоне злокачественного новообразования [2].

Поскольку специфического лечения не существует, применяя симптоматические средства, часто анальгетики. Результаты использования нестероидных противовоспалительных препаратов противоречивы, вместе с тем известно, что они уменьшают признаки воспаления [33]. Положительных результатов в лечении артралгий и синовальных выпотов достигают при использовании эторикоксиба [15]. Для контроля симптомов изредка используют бисфосфонаты, снижающие уровень СЭФР и оказывающие антирезорбтивный эффект, уменьшающие распространенность периостоза. Глюкокортикоиды и колхицин применяют с целью уменьшения болей возникающих при субпериостальном формировании «муфт», за счет уменьшения отека окружающих кости тканей [33]. При рефрактерном артрите отмечают уменьшение боли при применении моноклональных антител к фактору некроза опухоли (ФНО) α (инфликсимаб) ингибиторов СЭФР (гефетиниб, ингибитор тирозинкиназы EDFR), тамоксифена [34, 35].

В лечении пахидермии используют ретиноиды, снижающие способность фибробластов синтезировать коллаген [25]. Пахидермию, вызывающую косметические недостатки на голове и лице, исправляют косметологи хирургическими методами и введением ботулинического токсина типа А.

Заключение

ПГО относится к наследственным заболеваниям, манифестация которых нередко отмечается в детском или подростковом возрасте. Генетическая гетерогенность ПГО обуславливает разнообразные клинические проявления, включающие изменения скелета, утолщение кожи лица и головы, артралгии и выпот в суставах конечностей. Утолщение дистальных фаланг пальцев является частым симптомом гипертрофической остеоартропатии, указывающим на необходимость клинических исследований, результаты которых позволят диагностировать первичный или вторичный характер заболевания, дифференцировать с ревматическими и неревматическими болезнями.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

- Castori M., Sinibaldi L., Mingarelli R., et al. Pachydermoperiostosis: an update. *Clin Genet.* 2005;68(6):477–486. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2005.00533.x
- Zhang Z., Zhang C., Zhang Zh. Primary hypertrophic osteoarthropathy: an update. *Front Med.* 2013;7(1):60–64. DOI: 10.1007/s11684-013-0246-6
- Yap F.Y., Skalski M.R., Patel D.B., et al. Hypertrophic Osteoarthropathy: *RadioGraphics.* 2017;37(1):157–195. DOI: 10.1148/rq.2017160052
- Jajic I., Jajic Z. Prevalence of primary hypertrophic osteoarthropathy in selected population. *Clin Exp Rheumatol.* 1992;10(2):73.
- Giancane G., Diggle C.P., Legger E.G., et al. Primary hypertrophic osteoarthropathy: an update on patient features and treatment. *J Rheumatol.* 2015;42(11):2211–2214. DOI: 10.3899/jrheum.150364
- Uppal S., Diggle C.P., Carr I.M., et al. Mutations in 15-hydroxy-prostaglandin dehydrogenase cause primary hypertrophic osteoarthropathy. *Nat Genet.* 2008;40(6):789–793. DOI: 10.1038/ng.153
- Sasaki T., Niizeki H., Shimizu A., et al. Identification of mutations in the prostaglandin transporter gene *SLCO2A1* and its phenotype–genotype correlation in Japanese patients with pachydermoperiostosis. *J Dermatol Sci.* 2012;68(1):36–44. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2012.07.008
- Zhang Z., He J.W., Fu W.Z., et al. Mutations in the *SLCO2A1* gene and primary hypertrophic osteoarthropathy: a clinical and biochemical characterization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):E923–933. DOI: 10.1210/jc.2012-3568
- Treasure T. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy and the vagus nerve: an historical note. *J R Soc Med.* 2006;99(8):388–390. DOI: 10.1258/jrsm.99.8.388
- Yao Q., Altman R.D., Brahn E. Periostitis and hypertrophic pulmonary osteoarthropathy: report of 2 cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2009;38(6):458–466. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2008.07.001
- Seifert W., Kuhnisch J., Tuysuz B., et al. Mutations in the prostaglandin transporter encoding gene *SLCO2A1* cause primary hypertrophic osteoarthropathy and isolated digital clubbing. *Hum Mutat.* 2012;33(4):660–664. DOI: 10.1002/humu.22042
- Diggle C.P., Parry D.A., Logan C.V., et al. Prostaglandin transporter mutations cause pachydermoperiostosis with myelofibrosis. *Hum Mutat.* 2012;33(8):1175–1181. DOI: 10.1002/humu.22111
- Matucci-Cerinic M., Lotti T., Jajic I., et al. The clinical spectrum of pachydermoperiostosis (primary hypertrophic osteoarthropathy). *Medicine.* 1991;70(3):208–214.
- Martínez-Lavín M., Pineda C., Valdez T., et al. Primary hypertrophic osteoarthropathy. *Semin Arthritis Rheum.* 1988;17(3):156–162. DOI: 10.1016/0049-0172(88)90017-0
- Li S.-S., He G.-W., Fu W.-Z., et al. Clinical, Biochemical, and Genetic Features of 41 Han Chinese Families With Primary Hypertrophic Osteoarthropathy, and Their Therapeutic Response to Etoricoxib: Results From a Six-Month Prospective Clinical Intervention. *J Bone Miner Res.* 2017;32(8):1659–1666. DOI:10.1002/jbmr.3157
- Korsten P., Bohnenberger H., Vasko R. Hypertrophic osteoarthropathy presenting as inflammatory arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(11):3036. DOI: 10.1002/art.39272
- Padula S.J., Broketa G., Sampieri A., et al. Increased collagen synthesis in skin fibroblasts from patients with primary hypertrophic osteoarthropathy. Evidence for trans activation regulation of collagen transcription. *Arthritis Rheum.* 1994;37(9):1386–1394. DOI: 10.1002/art.1780370918
- Rana R.S., Wu J.S., Eisenberg R.L. Periosteal reaction. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193(4):W259–W272. DOI: 10.2214/AJR.09.3300
- Jajic Z., Jajic I., Nemcic T. Primary hypertrophic osteoarthropathy: clinical, radiologic, and scintigraphic characteristics. *Arch Med Res.* 2001;32(2):136–142. DOI: 10.1016/s0188-4409(01)00251-x
- Capelastegui A., Astigarraga E., García-Iturraspe C. MR findings in pulmonary hypertrophic osteoarthropathy. *Clin Radiol.* 2000;55(1):72–75. DOI: 10.1053/crad.1999.0101
- Santhosh S., Bhattacharya A., Bhadada S., et al. Three-phase skeletal scintigraphy in pachydermoperiostosis. *Clin Nucl Med.* 2011;36(12):e199–e201. DOI: 10.1097/RLU.0b013e3182291ee0
- Aparici C.M., Bains S. Hypertrophic osteoarthropathy seen with NaF18 PET/CT bone imaging. *Clin Nucl Med.* 2011;36(10):928–929. DOI: 10.1097/RLU.0b013e31821a2728
- Bozzao F., Bernardi S., Dore F., et al. Hypertrophic osteoarthropathy mimicking a reactive arthritis: a case report and review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018;19:145. DOI: 10.1186/s12891-018-2068-9
- Diamond S., Momeni M. Primary hypertrophic osteoarthropathy in a patient with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2007;13(4):242–243. DOI: 10.1097/RHU.0b013e31812e00b3
- Armstrong D.J., McCausland E.M., Wright G.D. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy (HPOA) (Pierre Marie-Bamberger syndrome): two cases presenting as acute inflammatory arthritis. Description and review of the literature. *Rheumatol Int.* 2007;27(4):399–402. DOI: 10.1007/s00296-006-0224-2
- Aluoch A.O., Farbman M., Gladue H. An unusual mimicker of systemic lupus erythematosus: a case report. *Open Rheumatol J.* 2015;9:27–29. DOI: 10.2174/18743129014090100027
- Shinjo S.K., Borba E., Goncalves C.R., et al. Ankylosing spondylitis in a patient with primary hypertrophic osteoarthropathy. *J Clin Rheumatol.* 2007;13(3):175. DOI: 10.1097/RHU.0b013e3180690b97
- Ilhe L.L., Forrester D.M., Gottsegen C.J., et al. Sclerosing bone dysplasias: review and differentiation from other causes of osteosclerosis. *Radiographics.* 2011;31(7):1865–1882. DOI: 10.1148/rq.317115093
- Pineda C., Martínez-Lavín M. Hypertrophic osteoarthropathy: what a rheumatologist should know about this uncommon condition. *Rheum Dis Clin. North Am.* 2013;39(2):383–400. DOI: 10.1016/j.rdc.2013.02.008
- Bucknor M.D., Gross A.J., Link T.M. Voriconazole-induced periostitis in two post-transplant patients. *J Radiol Case Rep.* 2013;7(8):10–17. DOI: 10.3941/jrcr.v7i8.1458
- Lucas-Fehm L.M., Makler P.T. Jr, Shapiro B. Technetium-99m MDP uptake in chronic venous insufficiency. *Clin Nucl Med.* 1986;11(11):803.
- Wendling D., Hafsaoui C., Laurain J.M., et al. Dysphagia and hypervitaminosis A: cervical hyperostosis. *Joint Bone Spine.* 2009;76(4):409–411. DOI: 10.1016/j.jbspin.2008.11.004
- Shakya P., Pokhrel K., Mlunde L.B., et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs among patients with primary hypertrophic osteoarthropathy: A systematic review. *J Dermatol Sci.* 2018;90(1):21–26. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2017.12.012
- DaCosta F.V., de Magalhães Souza Fialho S.C., Zimmermann A.F., et al. Infliximab treatment in pachydermoperiostosis: a rare disease without an effective therapeutic option. *J Clin Rheumatol.* 2010;16(4):183–184. DOI: 10.1097/rhu.0b013e3181df91c6
- Kikuchi R., Itoh M., Tamamushi M., et al. Hypertrophic Osteoarthropathy Secondary to Lung Cancer: Beneficial Effect of Anti-vascular Endothelial Growth Factor Antibody. *J Clin Rheumatol.* 2017;23(1):47–50. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000441

Трисветова Е.Л. orcid.org/0000-0003-4168-7219

Клинико-иммунологические варианты АНЦА-ассоциированного системного васкулита: взгляд на феномен гиперпродукции IgG4. Обзор литературы и собственное наблюдение

Т.В. Бекетова¹, Н.В. Кокосадзе²

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
² НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России 115478, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 23

¹ V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe highway, 34a
² Research Institute of Clinical Oncology of the N.N. Blokhin Oncology Center 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe highway, 23

Контакты: Бекетова Татьяна Валентиновна; tvbek22@rambler.ru

Contact: Beketova Tatiana; tvbek22@rambler.ru

Поступила 03.06.2019

Системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, представляют собой многофакторный процесс, характеризующийся вариативностью эпитопной специфичности данных антител и разнообразием клинических фенотипов заболевания. В последние годы наблюдается рост интереса к сочетанию системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, и феномена гиперпродукции IgG4, варьирующей при них в широких пределах, от продукции антинейтрофильных цитоплазматических антител подкласса IgG4 неопределенного значения, присутствия IgG4 позитивных плазматических клеток в очагах иммуновоспалительного поражения у пациентов с несомненным диагнозом системного васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, до типичных клинических проявлений IgG4-связанного заболевания. Представлено собственное клиническое наблюдение и проанализированы объединенные данные литературы, включившие 35 случаев сочетания системного васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, и IgG4-связанной патологии, свидетельствующие о существующих различиях в клинических проявлениях классического IgG4-связанного заболевания и при его сочетании с системным васкулитом, ассоциированным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами.

Накопленные в настоящее время данные позволяют обсуждать выделение особого клинико-иммунологического варианта системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, с гиперпродукцией IgG4, характеризующегося сочетанием клинических проявлений системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, и клинических и/или гистологических признаков IgG4 связанной патологии. Важно подчеркнуть, что выделение фенотипов системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, в перспективе может иметь значение для персонализированного выбора тактики лечения пациентов.

Ключевые слова: АНЦА-ассоциированный васкулит, гранулематоз с полиангиитом, гранулематоз Вегенера, IgG4, IgG4-связанное заболевание

Для цитирования: Бекетова Т.В., Кокосадзе Н.В. Клинико-иммунологические варианты АНЦА-ассоциированного системного васкулита: взгляд на феномен гиперпродукции IgG4. Обзор литературы и собственное наблюдение. Научно-практическая ревматология. 2020;58(5):550–559.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL VARIANTS OF ANCA-ASSOCIATED SYSTEMIC VASCULITIS: A LOOK AT THE PHENOMENON OF OVERPRODUCTION OF IgG4. LITERATURE REVIEW AND OWN OBSERVATIONS

Tatiana V. Beketova¹, N.V. Kokosadze²

Systemic vasculitis (SV) associated with anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies is a multifactorial process characterized by the variability of the epitope specificity of anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies and the diversity of clinical phenotypes of the disease. In recent years, there has been an increasing interest in the combination of AAV and the phenomenon of IgG4 hyperproduction, which varies widely within AAV, from anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies products of IgG4 subclass of undetermined significance, the presence of IgG4 positive plasma cells in the foci of immunoinflammatory lesions in patients with a definite diagnosis of AAV, to the typical clinical manifestations of an IgG4-related disease (IgG4-RD). We introduce own clinical case and analyze the combined data of the literature, which included 35 cases of a combination of AAV and IgG4-related pathology, indicating existing differences in the clinical manifestations of classical IgG4-RD and when combined with AAV. The currently accumulated data allows us to discuss the allocation of a specific clinical and immunological variant of AAV with IgG4 hyperproduction, characterized by a combination of clinical manifestations of AAV and clinical and / or histological signs of IgG4-related pathology. It is important to emphasize that the allocation of phenotypes of AAV in the future may be important for the personalized choice of treatment tactics for patients.

Keywords: anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies -associated vasculitis, granulomatosis with polyangiitis, Wegener's granulomatosis, IgG4, IgG4-related disease

For citation: Beketova T.V., Kokosadze N.V. Clinical and immunological variants of ANCA-associated systemic vasculitis: a look at the phenomenon of overproduction of IgG4. Literature review and own observations. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice 2020;58(5):550–559 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-550-559

Системные васкулиты (СВ), ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), представляют собой группу иммуновоспалительных ревматических заболеваний, включающую гранулематоз с полиангиитом Вегенера (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом Черджа – Стросс (ЭГПА) [1], объединенных ключевой патогенетической ролью АНЦА, преимущественным поражением сосудов мелкого калибра, общностью морфологических изменений в почках в виде рауси-иммунного (малоиммунного) гломерулонефрита (ГН) с полулуниями, полиорганным поражением и фатальным прогнозом при отсутствии своевременного адекватного лечения. АНЦА-СВ характеризуется сложными многофакторными патогенетическими механизмами, вариативностью эпигенетической специфичности АНЦА и разнообразием клинических фенотипов заболевания (рис. 1) [2]. К типичным клиническим проявлениям АНЦА-СВ относится триада поражения органов, включающая патологию верхних дыхательных путей (92–99%), легких (66–85%) и почек (63–77%). Однако возможно поражение и других органов и систем, прежде всего глаз, периферической нервной системы, кожи и суставов.

Среди всех клинико-иммунологических вариантов АНЦА-СВ наиболее часто встречается ГПА со специфичностью АНЦА к протеиназе-3 (аПР3). Отличительной особенностью ГПА является некротизирующее гранулематозное воспаление с преимущественным вовлечением верхних дыхательных путей (ВДП) и легких, которое сопровождается некротизирующим васкулитом сосудов мелкого и среднего калибра (капилляров, венул, артериол, артерий и вен). Характерными клиническими проявлениями некротизирующего гранулематозного воспаления являются некротический ринит, деструктивный синусит, склонные к распаду и образованию полостей легочные гранулемы, псевдотумор орбиты [3].

МПА свойственно развитие быстро прогрессирующего ГН (БПГН) и геморрагического альвеолита, что определяет его более тяжелый прогноз в сравнении с ГПА и ЭГПА. Выделяют два клинико-иммунологических варианта МПА с присутствием аПР3 или антител к миелопероксидазе (аМПО). Отмечено, что пациенты с МПА-аМПО склонны к развитию интерстициального фиброза легких различной степени выраженности [4].

ЭГПА отличает наличие периферической и тканевой эозинофилии, которая во многом определяет спектр клинических проявлений заболевания с типичным развитием полипозного риносинусита, бронхиальной астмы, эозинофильной пневмонии, относительно частым поражением сердца, периферической нервной системы и склонностью к тромбозам. Для ЭГПА характерна гиперпродукция аМПО, однако АНЦА присутствуют не во всех случаях, в связи с чем выделяют АНЦА-негативный вариант ЭГПА. АНЦА-негативные варианты описаны также при ГПА и у пациентов с рауси-иммунным БПГН [5].

Быстро прогрессирующее течение рауси-иммунного ГН

с полулуниями может сочетаться с диффузным альвеолярным кровотечением, при этом в некоторых случаях БПГН или легочно-почечного синдрома возможна гиперпродукция одновременно АНЦА и антител к базальной мембране клубочков (аБМК) [6], что формирует клинический фенотип с наиболее неблагоприятным прогнозом.

В последние годы возрастает интерес к сочетанию АНЦА-СВ и феномена гиперпродукции IgG4, варьирующей при АНЦА-СВ в широких пределах, от продукции АНЦА подкласса IgG4 неопределенного значения, присутствия IgG4 позитивных плазматических клеток (ПК) в очагах поражения органов респираторного тракта или в почках у пациентов с несомненным диагнозом АНЦА-СВ до типичных клинических проявлений IgG4-связанного заболевания (IgG4-C3).

Изучаемое в последние два десятилетия IgG4-C3 представляет собой фибровоспалительную патологию, характеризующуюся возникновением в различных органах опухолеподобных очагов с уникальной гистологической картиной (муароподобный фиброз, выраженная очаговая или диффузная инфильтрация ПК, экспрессирующими IgG4, облитерирующий флебит) и частым (70%) повышением в сыворотке крови уровня IgG4 (свыше 135 мг/дл) [7]. Заболевание преимущественно встречается у мужчин среднего возраста. Проявления IgG4-C3 многообразны, описано поражение самых разных органов и систем (рис. 2) [7–9], к наиболее типичным относят поражение глаз (псевдотумор орбиты, дакриoadенит), сиалоаденит, ретроперитонеальный фиброз, аутоиммунный панкреатит 1-го типа. Могут вовлекаться другие ткани и органы, такие как легкие, почки, аорта, ВДП, щитовидная железа, оболочки мозга, сердце и кожа. В 30–50% случаев IgG4-C3 сопровождается аллергическими реакциями (атопический дерматит, бронхиальная астма, лекарственная аллергия) или умеренной эозинофилией [10], может присутствовать умеренная лимфаденопатия, поликлональная гипергаммаглобулинемия. Применение позитронно-эмиссионной томографии с 18F-фтордезоксиглюкозой позволяет уточнить локализацию и степень поражения, аргументировать решение о биопсии и может быть использовано для мониторинга эффективности лечения.

Для унификации оценки патоморфологических изменений в пораженных органах и выработки единых

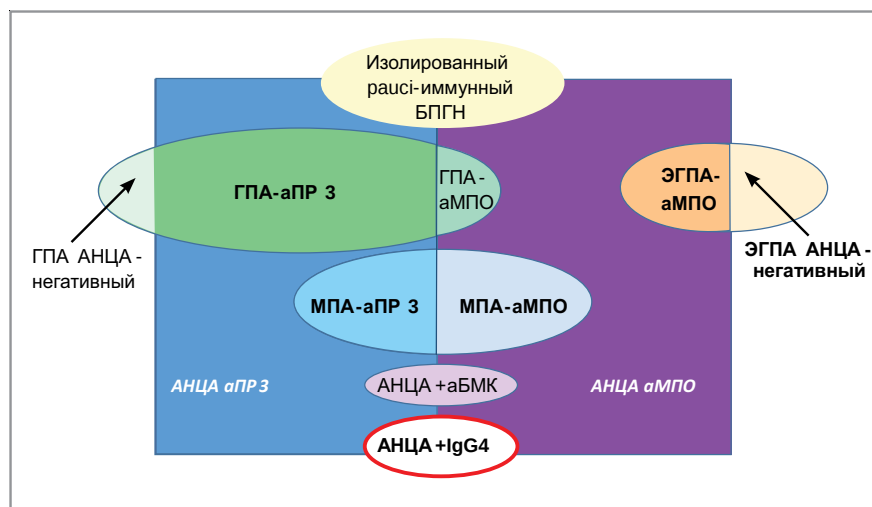


Рис. 1. Клинико-иммунологические варианты АНЦА-СВ



Рис. 2. Проявления IgG4-C3 (наиболее распространенные выделены жирным шрифтом) [7]

подходов к диагностике IgG4-C3 предложены три «больших» гистологических критерия IgG4-C3 [11]: выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация; фиброз, хотя бы частично напоминающий вихреобразный (муаровый) рисунок; облитерирующий флебит. Диагностика IgG4-C3 возможна при обнаружении двух «больших» гистологических критериев. Высокое содержание в пораженной ткани IgG4+ПК также является важным диагностическим признаком, который должен рассматриваться в комплексе с другими изменениями и не является специфичным. Так, при аутоиммунном панкреатите 1-го типа диагностическое значение имеет содержание более 50 IgG4+ПК в одном поле зрения при большом увеличении микроскопа ($\times 400$) [12]. Поскольку выраженность лимфоплазмочитарной инфильтрации в различных органах может значительно варьировать, предложено при иммуногистохимическом исследовании определять соотношение IgG4+/IgG+ПК, которое должно составлять более 40%, что рассматривается как наиболее объективный критерий. Кроме того, выделяют так называемые малые гистологические признаки, включающие формирование лимфоидных фолликулов с зародышевыми центрами, облитерирующий артериит и необлитерирующий флебит [13].

Японскими исследователями в 2012 г. предложены так называемые комплексные диагностические критерии IgG4-C3 (Comprehensive Diagnostic Criteria) [14], включившие клинические (локальное или множественное поражение с очаговой или диффузной опухолеподобной воспалительной инфильтрацией органа), лабораторные (концентрация IgG4 в сыворотке крови >135 мг/дл) и гистологические критерии (лимфоплазмочитарная инфильтрация и фиброз; инфильтрация IgG4+ПК в пораженном органе; более 10 IgG4+ПК в поле зрения при большом увеличении; соотношение IgG4+/IgG+ПК $>40\%$). Основываясь на комплексных диагностических критериях IgG4-C3, выделяют «достоверное», «вероятное» и «возможное» IgG4-C3. В случае характерного поражения какого-либо внутреннего органа и выявления только гистологических критериев IgG4-C3 без увеличения уровня IgG4 в сыворотке крови диагностируют «вероятное» IgG4-C3. При увеличении

концентрации IgG4 в отсутствие морфологического подтверждения IgG4-C3 рассматривают заболевание как «возможное».

IgG4 является самым редким из выделяемых четырех подклассов IgG и в норме составляет 4% от всего пула антител. Интересно, что АНЦА преимущественно представлены подклассами IgG1, IgG3 и IgG4 [15, 16], у пациентов с ЭГПА на IgG4 приходится в среднем 20% (9–32%) от общего количества IgG [17]. Считается, что процесс активации нейтрофилов при участии АНЦА IgG1 и IgG3 происходит в результате связывания экспрессированного на клеточной мембране антигена PR-3 и рецепторов Fc γ RIIa/IIIb, АНЦА IgG3, которые способны связываться с белками системы комплемента и ассоциируют-

ся с поражением почек. В то же время патогенетическое значение IgG4 окончательно не расшифровано. К основным особенностям антител IgG4 по сравнению с другими подклассами IgG относят отсутствие эффекта активации комплемента и невозможность связывания с Fc-рецепторами моноцитов [18, 19], что дает основания обсуждать возможное протективное значение IgG4. Вместе с тем при таких заболеваниях, как вульгарная пузырчатка и миастения, патогенная роль IgG4 не подвергается сомнению [20, 21]. Кроме того, в отдельных исследованиях продемонстрировано, что IgG4 могут обладать способностью взаимодействовать с рецепторами Fc γ RII и/или Fc γ RIII [16].

Основное место в прогрессировании IgG4-C3 отводят дерегуляции Th2- и Т-регуляторных клеток, эффектам противовоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина (ИЛ)-10, накоплены данные, подтверждающие важную роль ИЛ-4, ИЛ-13, а также ИЛ-5, ответственного за эозинофилию, нередко сопровождающую IgG4-C3 [22–25]. В механизмах АНЦА-СВ также большое значение отводят реакциям, связанным с Th2-типа, при ЭГПА существенную роль играет эозинофилия, что сближает АНЦА-СВ и IgG4-C3 [26]. К эффективным стратегиям лечения IgG4-C3 относят применение глюкокортикоидов (ГК) и генно-инженерного биологического препарата ритуксимаба (РТМ), вызывающего деплецию CD20 В-клеток [7, 27, 28].

В качестве иллюстрации возможности сочетания АНЦА-СВ и патологии, связанной с IgG4, приводим следующее клиническое наблюдение.

Пациент М., 44 лет, наблюдается в НИИР им. В.А. Насоновой с декабря 2018 г., когда был госпитализирован с жалобами на интенсивную боль в области левой верхнечелюстной пазухи, деформацию спинки носа, отек века (рис. 3 а), серозно-гнойное отделяемое из левого глаза, снижение остроты зрения, онемение левой половины лица, периодические носовые кровотечения, повышение температуры тела до субфебрильных значений.

Заболел в августе 2018 г., когда появились боли в левой половине лица, отек и птоз левого века, при мульти-спиральной компьютерной томографии (МСКТ) выявлен

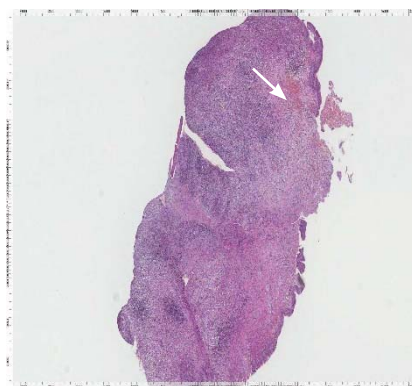


а

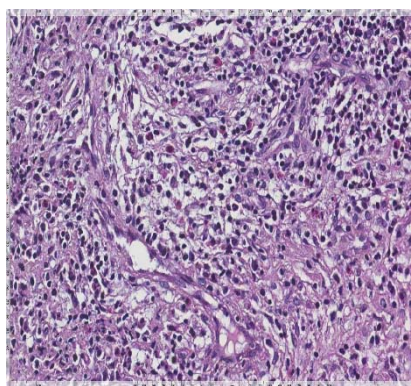


б

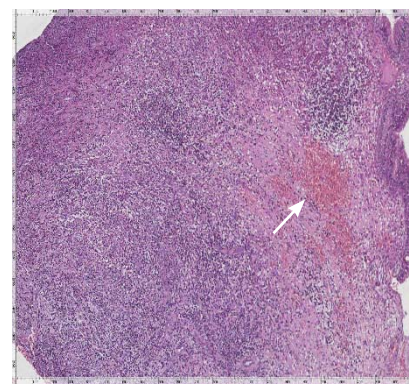
Рис. 3. Пациент М. до назначения лечения: птоз левого века и седловидная деформация носа (а); МСКТ-картина полисинусита и двустороннего дакриoadенита (стрелка), более выраженного слева (б)



а

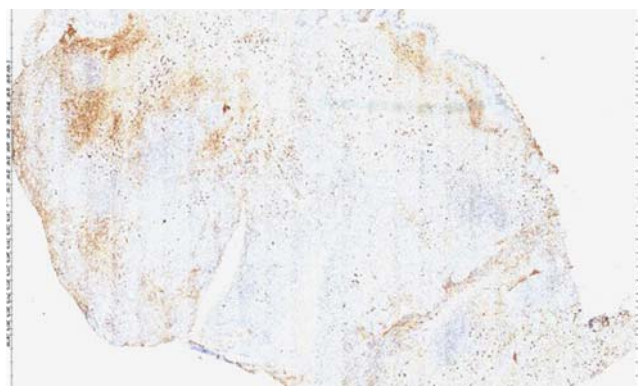


б

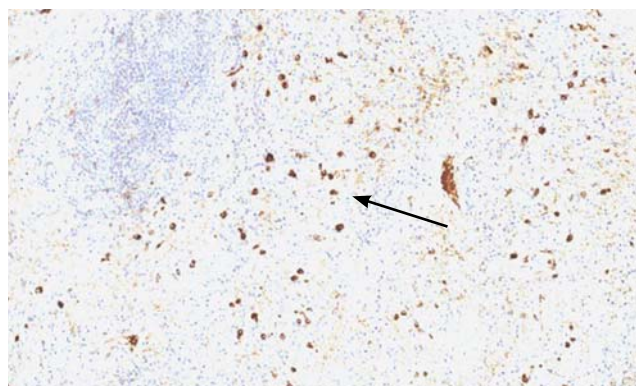


в

Рис. 4. Биопсия ткани орбиты, окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 20$ (а), $\times 400$ (б) и $\times 40$ (в). Выраженная инфильтрация ПК (б) и эозинофилами (а, в)



а



б

Рис. 5. Биопсия ткани орбиты, иммуногистохимическое исследование экспрессии IgG4, ув. $\times 20$ (а) и $\times 40$ (б). При реакции с IgG4 позитивно более 10% IgG+ПК

двусторонний дакриoadенит (более выраженный слева), пансинусит (рис. 3 б). В дальнейшем присоединилась фебрильная лихорадка, образование кровянистых корок в полости носа и носовые кровотечения, инъекция склеры левого глаза, что сопровождалось лабораторной воспалительной активностью (повышение СОЭ и уровня С-реактивного белка (СРБ), нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз). Выполнена левосторонняя гайморотомия, при морфологическом исследовании в биоптате обширные области некроза, множественные фрагменты фиброзной ткани с участками гиалинизации, диффузная и очаговая инфильтрация лимфоцитами, макрофагами с примесью эозинофильных лейкоцитов,

присутствием гигантских многоядерных клеток. Атипичные клетки не выявлены. При биопсии тканей орбиты гистологическая картина характеризовалась выраженной инфильтрацией ПК и эозинофилами (рис. 4 а–в).

При лабораторном исследовании отмечена изолированная эритроцитурия (10–12 в поле зрения), выявлена гиперпродукция АНЦА со специфичностью к ПР3 200 Ед/мл (20 норм), повышение концентрации IgG4 до 310 мг/дл. Диагностирован ГПА, высказано предположение о его сочетании с IgG4-СЗ. При иммуногистохимическом исследовании ткани орбиты отмечена выраженная инфильтрация IgG+ПК, более 10% ПК позитивных по IgG4 (рис. 5 а, б).



а



б

Рис. 6. Пациент М. после назначения индукционного лечения: значительное уменьшение отека левого века (а); МСКТ-признаки уменьшения размеров слезных желез, картина деструктивного этмоидита с разрушением стенок решетчатой кости (стрелка) и распространением воспалительного инфильтрата в левую орбиту (б)

Назначена индукционная терапия, включавшая высокие дозы ГК (преднизолон 50 мг в сутки, внутривенное (в/в) пульсовое введение метилпреднизолона суммарно 5 г), циклофосфан в/в (суммарно 2 г) и РТМ (суммарно 2 г), затем азатиоприн. Отмечено улучшение с уменьшением отека левого века (рис. 6 а), вместе с тем присоединился стероидный сахарный диабет, потребовавший назначения инсулина. Через месяц после завершения курса РТМ вновь отмечено прогрессирующее усиление боли в области левого глаза и левой половины лица, остро развился левосторонний амавроз. При МСКТ придаточных пазух носа и орбит картина деструктивного этмоидита с разрушением стенок решетчатой кости и распространением воспалительного инфильтрата в левую орбиту, вместе с тем размеры слезных желез значительно уменьшились (рис. 6 б). При оптической когерентной томографии с определением толщины сетчатки в макулярной области признаки отека сетчатки глаза, ишемии зрительного нерва за счет сдавления воспалительным инфильтратом. Продолжена активная терапия, включавшая повторное в/в пульсовое введение метилпреднизолона, в/в нормального человеческого иммуноглобулина в сочетании с антибиотиками и противогрибковыми препаратами с положительным эффектом.

Таким образом, в представленном наблюдении у пациента с типичными клиническими проявлениями ГПА, морфологическими признаками некротизирующего гранулематозного воспаления с гигантскими многоядерными клетками, гиперпродукцией АНЦА со специфичностью к PR3, рядом особенностей заболевания, включая двусторонний дакриoadенит, повышение в сыворотке крови уровня IgG4 до 310 мг/дл, выявленную при исследовании биоптата слизистой ВДП картину фиброза с присутствием в инфильтрате лимфоцитов и эозинофилов, наблюдавшуюся при исследовании биоптата тканей орбиты выраженную инфильтрацию эозинофилами и ПК с соотношением IgG4+/IgG+ПК >10%, есть основания обсуждать сочетание ГПА и патологии, связанной с IgG4. Известно, что пациенты с IgG4-C3 демонстрируют хороший ответ на иммуносупрессивную терапию. В представленном нами случае на фоне индукционного лечения отмечено, с одной стороны, разрешение двустороннего дакриoadенита, связанного с IgG4, с другой — прогрессирование поражения ВДП с деструкцией стенок решетчатой кости и распространением в глазницу некротизирующего гранулематозного воспаления.

В литературе представлено описание 35 случаев сочетания АНЦА-СВ, при которых выявлялись признаки патологии, связанной с IgG4 [29–31, 37, 39–51] (Таблица 1). Наиболее крупное наблюдение включает 18 пациентов [29]. В 70% случаев, описанных в литературе, при иммуногистохимическом исследовании материала, полученного при выполнении биопсий различной локализации, количество IgG4+ПК превышало 10 в поле зрения или соотношение IgG4+/IgG+ПК было более 40%. Повышение концентрации IgG4 в сыворотке крови выше 135 мг/дл отмечено у 61% пациентов. Характерные для IgG4-C3 проявления встречались при всех нозологических формах АНЦА-СВ, частота гиперпродукции аПР3 и аМПО не различалась. Имеется описание IgG4-C3 у пациента с АНЦА-негативным ГПА [30] при ЭГПА [31]. В ряде случаев характерные для IgG4-C3 проявления при АНЦА-СВ не сопровождалось повышением сывороточной концентрации IgG4 или отсутствовали типичные гистологические критерии IgG4-C3. В представленном нами клиническом наблюдении у пациента с ГПА концентрация IgG4 в крови значительно превышала референсное значение; морфологические признаки, которые могут соответствовать IgG4-C3, включали фиброз, присутствие в инфильтрате эозинофилов и инфильтрацию ПК с соотношением IgG4+/IgG+ПК >10%.

Анализируя объединенные данные литературы, следует отметить, что у больных АНЦА-СВ спектр клинических проявлений патологии, связанной с IgG4, варьировал в широких пределах, но отличался от картины классического IgG4-C3. У больных АНЦА-СВ наиболее частыми проявлениями IgG4-C3 были периаортит (28%) и поражение глаз в виде дакриoadенита (22%) и/или псевдотумора орбиты (17%). Следует отметить, что при АНЦА-СВ наряду с типичным поражением мелких сосудов возможно поражение сосудов крупного и среднего калибра. Относительно часто у пациентов с АНЦА-СВ и феноменом IgG4 диагностировали тубулоинтерстициальный нефрит (19%) и поражение головного мозга (19%), проявлявшееся пахименингитом (у 6) и гипопизитом (в одном случае). Частота медиастинального/ретроперитонеального фиброза составила 17%, мезентериальный фиброз встречался редко (у 1). Интерстициальное поражение легких описано в 11% случаев. У трех (8%) пациентов с ГПА и ЭГПА высокое содержание IgG4+ПК также отмечали в воспаленных тканях слизистой ВДП. Интересно, что

Таблица 1. Характеристика пациентов с АНЦА-СВ и признаками IgG4-связанной патологии

Авторы, год	Число больных АНЦА-СВ	Клинические проявления IgG4-СЗ	Гистологические признаки IgG4-СЗ*	IgG4 (мг/дл)	Специфичность АНЦА
Tosovsky M. и соавт. [39]	1	1 – медиастинальный фиброз	1/1	470	1 – ПРЗ
Hanioka Y. и соавт. [40]	1	1 – ринит*, дакриoadенит, поражение слюнных желез	1/1	343	1 – аМПО
Paulus YM. и соавт. [41]	1	1 – поражение глаз	1/1	143	1 – аМПО
Kotani S. и соавт. [42]	1	1 – ретроперитонеальный фиброз	–	351	1 – ПРЗ
Iguchi A. и соавт. [43]	1	1 – пахименингит, поражение орбиты	0/1	185	1 – аМПО
Aragonès JM. и соавт. [44]	1	1 – пахименингит	–	–	1 – аМПО
Popkrov S. и соавт. [45]	1	1 – пахименингит	1/1	–	1 – не уточнена
Ohno K. и соавт. [46]	1	1 – риносинусит, поражение почек	1/1	249	1 – аМПО
Alexandraki K.I. и соавт. [47]	1	1 – поражение орбиты, гипопиза	1/1	377	1 – аМПО
Della-Torre E. и соавт. [48]	1	1 – дакриoadенит	1/1	253	1 – ПРЗ
Danlos F.X. и соавт. [29]	18	9 – периаортит, 4 – тубулоинтерстициальный нефрит, 4 – поражение орбиты, 3 – медиастинальный/ретроперитонеальный фиброз, 2 – аутоиммунный панкреатит, 2 – пахименингит, 1 – поражение слюнных желез, 1 – дакриoadенит, 1 – мезентериальный фиброз, 1 – интерстициальное поражение легких	10/18	>135 мг/дл у 8/18	9 – ПРЗ 5 – МПО 1 – нет данных
Su T. и соавт. [37]	1	1 – тубулоинтерстициальный нефрит	1/1	102	1 – аМПО
Bravais J. и соавт. [49]	1	1 – дакриoadенит, интерстициальное поражение легких	1/1	227	1 – аМПО
Touge H. и соавт. [50]	1	1 – интерстициальное поражение легких	1/1	258	1 – ПРЗ
Akiyama K. и соавт. [31]	1	1 – дакриoadенит, поражение слюнных желез, синусит*	1/1	15	–
Sato S. и соавт. [51]	1	1 – дакриoadенит		119	1 – аМПО
Kawashima H. и соавт. [30]	2	1 – периаортит, ретроперитонеальный фиброз, 1 – тубулоинтерстициальный нефрит, пахименингит, интерстициальное поражение легких	1/2	1 – 187 1 – 407	1 – аМПО 1 – АНЦА негативный
Собственное наблюдение	1	1 – дакриoadенит	1/1	310	1 – ПРЗ
ИТОГО:	36	10/36 – периаортит 7 – тубулоинтерстициальный нефрит 7 – поражение мозга 7 – дакриoadенит 6 – поражение орбиты 6 – медиастинальный/ретроперитонеальный фиброз 4 – интерстициальное поражение легких 3 – поражение слюнных желез 3 – ринит/синусит* 2 – аутоиммунный панкреатит 1 – мезентериальный фиброз	24/34 (71%)	>135 мг/дл у 21/34 (62%)	14/31 – ПРЗ 15/31 – МПО 2/31 – нет данных

* Присутствие при иммуногистохимическом исследовании IgG4+ПК >10 в поле зрения или соотношение IgG4+/IgG+ПК >40%.

у больных АНЦА-СВ лишь в единичных случаях выявляли такие распространенные проявления IgG4-СЗ, как аутоиммунный панкреатит (6%) и поражение слюнных желез (8%). Следует отметить и различия офтальмологических проявлений при IgG4-СЗ и АНЦА-СВ (табл. 2), которые при последнем более многообразны [8]. Кроме того,

лихорадка и уровень СРБ значительно выше у больных АНЦА-СВ, чем при IgG4-СЗ [30].

Таким образом, локализация поражений, связанных с IgG4, у больных АНЦА-СВ имеет особенности. Изменения часто возникают в зонах воспалительного повреждения, свойственного АНЦА-СВ (сосуды, почки,

голова), и относительно редко затрагивают поджелудочную и слюнные железы. S. Chang и соавт. [32] ретроспективно проанализировали биоптаты различных органов у 43 пациентов с достоверным диагнозом ГПА и в 8 случаях (18,6%) выявили присутствие патоморфологических критериев IgG4-C3 (авторы ориентировались на присутствие IgG4+ПК в количестве более 30 в поле зрения или IgG4+/IgG+ПК >40%). При этом во всех 8 случаях IgG4-связанное поражение локализовалось в области головы, включая придаточные пазухи носа и глазницу, в большинстве случаев ГПА характеризовался генерализованным течением. Вместе с тем при анализе биоптатов, полученных из других областей, инфильтрация IgG4+ПК была менее выраженной, случаи соответствия критериям IgG4-C3 отсутствовали (табл. 3).

В последние годы риносинусит включают в перечень возможных проявлений IgG4-C3. Вместе с тем следует обратить внимание на возможность присутствия IgG4+ПК в пораженных тканях ВДП у больных АНЦА-СВ без клинических признаков IgG4-C3 [32, 33]. Так, Y. Piao и соавт. при исследовании биоптатов слизистой ВДП у пациентов с ГПА выявляли присутствие IgG4+ПК, однако их количество было меньше, чем у пациентов с IgG4-C3 (соответственно $13 \pm 9,428$ и $79,6 \pm 51,59$, $p < 0,0001$), при этом лишь в 10% случаев ГПА соотношение IgG4+/IgG+ПК превышало 40%, в то время как при IgG4-C3 – в 90% [33].

Взаимосвязь между гиперпродукцией IgG4 и патологическими процессами окончательно не расшифрована. Обсуждается участие IgG4 и IgG4+ПК в патогенезе АНЦА-СВ, в его пользу могут свидетельствовать

Таблица 2. Варианты офтальмологических проявлений при ГПА и IgG4-C3

Локализация поражения		ГПА	IgG4-C3
Поверхностная и фиброзная оболочки глаза	Конъюнктив	Конъюнктивит	
		Гранулема конъюнктивы	
	Эписклера	Эписклерит	
	Склера	Склерит	Склерит
Внутренние оболочки и содержимое глаза	Роговица	Периферический язвенный кератит	
		Стромальный кератит	
		Экспозиционная кератопатия	
	Сосудистая оболочка	Передний, задний и панuveит	Увеит
		Отек макулы глаза	
		Васкулит сетчатки	
		Окклюзия центральной артерии сетчатки	
		Окклюзия центральной вены сетчатки	
		Острая мультифокальная плакоидная эпителиопатия	
	Зрительный нерв	Передняя и задняя ишемическая оптическая нейропатия	Ишемия зрительного нерва
Глазница и придаточный аппарат глаза	Мягкая ткань орбиты	Псевдотумор орбиты (гранулема с воспалительным инфильтратом)	Псевдотумор
	Слезная железа		Дакриоаденит (двусторонний, реже односторонний)
	Слезотводящие пути	Стеноз и облитерация слезных канальцев	Стеноз и облитерация слезных канальцев
		Вторичный дакриоцистит	Вторичный дакриоцистит
	Веки	Птоз, блефарит, гранулема века, трихиаз, сращение бульбарной и пальпебральной конъюнктивы	Птоз
	Кости орбиты	Деструкция костей орбиты	Деструкция костей орбиты

Таблица 3. Результаты иммуногистохимического исследования экспрессии IgG4 в биоптатах различных органов у 43 больных ГПА по данным S. Chang и соавт. [32]

Локализация биопсии	n	Варианты течения ГПА	Специфичность АНЦА	Количество IgG4+ПК в поле зрения (в среднем)	Соотношение IgG4+/IgG+ПК, % (в среднем)
Различные структуры орбиты	7	Генерализованный – 7	аПР3 – 3 аМРО – 1 АНЦА-негативный – 2 нет данных – 1	50	55,4
ВДП, полость рта	14	Генерализованный – 10 Ограниченный – 4	аПР3 – 12 аМРО – 1 АНЦА-негативный – 1	21,1	42,9
Различные участки легких, трахея	14	Генерализованный – 8 Ограниченный – 6	аПР3 – 12 аМРО – 1 Нет данных – 1	13,8	40,2
Другие (кожа, почка, твердая мозговая оболочка)	8	Генерализованный – 6 Нет сведений – 2	аПР3 – 2 АНЦА-негативный – 1 Нет данных – 5	14,2	28,4

накопленные сведения о возможном повышении концентрации IgG4 в сыворотке крови больных АНЦА-СВ без признаков IgG4-СЗ [32, 34, 35] и присутствии в очагах воспаления IgG4+ПК [32, 36]. Описано сочетание IgG4-связанного тубулоинтерстициального нефрита и АНЦА-ассоциированного некротизирующего ГН с полуниями, характеризовавшегося гиперпродукцией аМПО подкласса IgG4 [37]. В исследовании А. Al-Soudi и соавт. [38], включившем 35 больных ГПА, с помощью полимерной цепной реакции выявлено достоверное повышение в периферической крови соотношения IgG4/IgG РНК В клеток в период активности ГПА в сравнении с ремиссией ($p < 0,0001$), что коррелировало с BVAS ($p < 0,0001$). J. Yoo и соавт. [34], обследовав 46 больных АНЦА-СВ (28 МПА и 18 ГПА) с отсутствием диагностических критериев IgG4-СЗ, у 80% выявили повышение в сыворотке крови содержания IgG4 выше 135 мг/дл (в среднем 1202,7 мг/дл), что коррелировало с показателями активности АНЦА-СВ, включая индекс активности BVAS ($r = 0,367$), тромбоцитоз ($r = 0,398$), СОЭ ($r = 0,327$) и уровень СРБ ($r = 0,373$). При ЭГПА сывороточная концентрация IgG4 также коррелирует с активностью заболевания [17, 35]. Так, A. Vaglio и соавт. при обследовании 46 больных ЭГПА выявили повышение в сыворотке крови IgG4 в 75% случаев с активностью заболевания и отметили корреляцию с BVAS ($r = 0,64$,

$p = 0,001$). Вместе с тем по данным морфологического исследования увеличения инфильтрации IgG4+ПК по сравнению с контролем не отмечено [35].

Таким образом, накопленные в настоящее время данные позволяют обсуждать выделение особого клинко-иммунологического варианта АНЦА-СВ, связанного с гиперпродукцией IgG4, характеризующегося присоединением к типичным клинко-иммунологическим проявлениям АНЦА-СВ гиперпродукции IgG4, клинических и/или гистологических признаков IgG4, клинических и/или гистологических признаков IgG4-связанной патологии. Важно подчеркнуть, что выделение фенотипов АНЦА-СВ в перспективе может иметь значение для персонализированного выбора тактики лечения пациентов.

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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A., et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1–11. DOI: 10.1002/art.37715
- Бекетова Т.В. Алгоритм диагностики системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. *Терапевтический архив.* 2018;90(5):13–21. [Beketova T.V. Diagnostic algorithm for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic archive.* 2018;90(5):13–21 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/terarkh201890513-21
- Watts R., Lane S., Hanslik T., et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(2):222–227. DOI: 10.1136/ard.2006.054593
- Comarmond C., Crestani B., Tazi A., et al. Pulmonary fibrosis in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: a series of 49 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(24):340–349. DOI: 10.1097/MD.0000000000000217
- Бекетова Т.В., Фролова Н.Ф., Столяревич Е.С. и др. Проблемы диагностики и лечения АНЦА-ассоциированных системных васкулитов: в фокусе АНЦА-негативный пауци-иммунный гломерулонефрит. *Научно-практическая ревматология.* 2016;5:543–552. [Beketova T.V., Frolova N.F., Stolyarevich E.S., et al. Problems in the diagnosis and treatment of ANCA-associated systemic vasculitis: in the focus of ANCA-negative pauci-immune glomerulonephritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;5(5):543–552 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-543-552
- Lindic J., Vizjak A., Ferluga D., et al. Clinical outcome of patients with coexistent antineutrophil cytoplasmic antibodies and antibodies against glomerular basement membrane. *Ther Apher Dial.* 2009;13(4):278–281. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2009.00724.x
- Chen L.Y.C., Mattman A., Seidman M.A., Carruthers M.N. IgG4-related disease: what a hematologist needs to know. *Haematologica.* 2019;104(3):444–455. DOI: 10.3324/haematol.2018.205526
- Васильев В.И., Сафонова Т.Н., Сокол Е.В. и др. Диагностика IgG4-связанного офтальмологического заболевания в группе больных с различными поражениями глаз и области орбит. *Терапевтический архив.* 2018;5:61–71. [Vasilyev V.I., Safonova T.N., Sokol E.V., et al. Diagnosis of IgG4-related ophthalmic disease in a group of patients with various lesions of the eye and orbits. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic archive.* 2018;90(5):61–71 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/terarkh201890561-71
- Сокол Е.В. IgG4-связанное заболевание: что мы знаем 20 лет спустя. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (5): 104–109. DOI: 10.26442/00403660.2020.05.000632 [Sokol E.V. IgG4-related disease: what do we know after 20 years. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic archive.* 2020; 92 (5): 104–109. DOI: 10.26442/00403660.2020.05.000632]
- Kamisawa T., Anjiki H., Egawa N., Kubota N. Allergic manifestations in autoimmune pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21(10):1136–1139. DOI: 10.1097/meg.0b013e3283297417
- Deshpande V., Zen Y., Chan J.K., et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol.* 2012;25(9):1181–1192. DOI: 10.1038/modpathol.2012.72
- Dhall D., Suriawinata A.A., Tang L.H., et al. Use of immunohistochemistry for IgG4 in the distinction of autoimmune pancreatitis from peritumoral pancreatitis. *Hum Pathol.* 2010 May;41(5):643–652. DOI: 10.1016/j.humpath.2009.10.019
- Deshpande V. The pathology of IgG4-related disease: critical issues and challenges. *Seminars in Diagnostic Pathology.* 2012;29(4):191–196. DOI: 10.1053/j.semdp.2012.08.001
- Umehara H., Okazaki K., Masaki Y., et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol.* 2012 Feb;22(1):21–30. DOI: 10.1007/s10165-011-0571-z
- Brouwer E., Tervaert J.W., Horst G., et al. Predominance of IgG1 and IgG4 subclasses of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) in patients with Wegener's granulomatosis and clinically related disorders. *Clin Exp Immunol.* 1991;83(3):379–386. DOI: 10.1111/j.1365-2249.1991.tb05647.x
- Holland M., Hewins P., Goodall M., et al. Anti-neutrophil cytoplasm antibody IgG subclasses in Wegener's granulomatosis: a

- possible pathogenic role for the IgG4 subclass. *Clin Exp Immunol.* 2004;138(1):183–192. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2004.02566.x
17. Yamamoto M., Takahashi H., Suzuki C., et al. Analysis of serum IgG subclasses in Churg-Strauss syndrome—the meaning of elevated serum levels of IgG4. *Intern Med.* 2010;49(14):1365–1370. DOI: 10.2169/internalmedicine.49.3532
 18. Stone J.H., Zen Y., Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med.* 2012;366(6):539–551. DOI: 10.1056/NEJMra1104650
 19. Aalberse R.C., Platts-Mills T.A., Rispens T. The developmental history of IgE and IgG4 antibodies in relation to atopy, eosinophilic esophagitis, and the modified TH2 response. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(6):45. DOI: 10.1007/s11882-016-0621-x
 20. Lo A.S., Mao X., Mukherjee E.M., et al. Pathogenicity and epitope characteristics do not differ in IgG subclass-switched anti-desmoglein 3 IgG1 and IgG4 autoantibodies in pemphigus vulgaris. *PLoS One.* 2016;11(6):e0156800. DOI: 10.1371/journal.pone.0156800
 21. Huijbers M.G., Zhang W., Klooster R., et al. MuSK IgG4 autoantibodies cause myasthenia gravis by inhibiting binding between MuSK and Lrp4. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(51):20783–20788. DOI: 10.1073/pnas.1313944110
 22. Zen Y., Fujii T., Harada K., et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology.* 2007;45(6):1538–1546. DOI: 10.1002/hep.21697
 23. Kanari H., Kagami S., Kashiwakuma D., et al. Role of Th2 cells in IgG4-related lacrimal gland enlargement. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;152(Suppl 1):47–53. DOI: 10.1159/000312125
 24. Detlefsen S., Sipos B., Zhao J., et al. Autoimmune pancreatitis: expression and cellular source of profibrotic cytokines and their receptors. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(7):986–995. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31815d2583
 25. Okazaki K., Umehara H. Current Concept of IgG4-Related Disease. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2017;401:1–17. DOI: 10.1007/82_2016_47
 26. Valenzuela L.M., Draibe J.B., Oliveras X.F., et al. T-lymphocyte in ANCA-associated vasculitis: what do we know? A pathophysiological and therapeutic approach. *Clinical Kidney Journal.* 2019;12(4):503–511. DOI: 10.1093/ckj/sfz029
 27. Сокол Е.В., Васильев В.И. Лечение IgG4-связанного заболевания. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):352–360. [Sokol E.V., Vasilyev V.I. Treatment of IgG-related disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(3):352–360 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-352-360
 28. Седышев С.Х., Васильев В.И., Ковригина А.М. и др. Заболевание, связанное с IgG4: характеристика группы больных и терапия ритуксимабом. Терапевтический архив. 2013;85(2):48–53. [Sedyshv S.K., Vasil'ev V.I., Kovrigina A.M., et al. IgG4-related disease: patient group characterization and rituximab therapy. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic archive.* 2013;85(2):48–53 (In Russ.)].
 29. Danlos F.X., Rossi G.M., Blockmans D., et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and IgG4-related disease: A new overlap syndrome. *Autoimmun Rev.* 2017;16(10):1036–1043. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.07.020
 30. Kawashima H., Utsugi A., Shibamiya A., et al. Consideration concerning similarities and differences between ANCA-associated vasculitis and IgG-4-related diseases: case series and review of literature. *Immunol Res.* 2019;67(1):99–107. DOI: 10.1007/s12026-019-9070-7
 31. Akiyama K., Yonezaki M., Dobashi H., et al. Case of EGPA and Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis Concomitant with IgG4 Related Disease. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho.* 2017 Feb;120(2):123–130. DOI: 10.3950/jibiinkoka.120.123. PMID: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30033930>
 32. Chang S.Y., Keogh K.A., Lewis J.E., et al. IgG4-positive plasma cells in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): a clinicopathologic and immunohistochemical study on 43 granulomatosis with polyangiitis and 20 control cases. *Hum Pathol.* 2013;44(11):2432–2437. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.05.023
 33. Piao Y., Zhang Y., Yue C., et al. Immunoglobulin G4-related chronic rhinosinusitis: a pitfall in the differential diagnosis of granulomatosis with polyangiitis, Rosai-Dorfman disease, and fungal rhinosinusitis. *Hum Pathol.* 2018;73:82–88. DOI: 10.1016/j.humpath.2017.12.011
 34. Yoo J., Ahn S.S., Jung S.M., et al. No overlap between IgG4-related disease and microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis despite elevated serum IgG4 at diagnosis: a retrospective monocentric study. *Clin Rheumatol.* 2019;38(4):1147–1154. DOI: 10.1007/s10067-018-4402-x
 35. Vaglio A., Strehl J.D., Manger B., et al. IgG4 immune response in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(3):390–393. DOI: 10.1136/ard.2011.155382
 36. Alba M.A., Milisenda J., Fernandez S., et al. Small-vessel vasculitis with prominent IgG4 positive plasma cell infiltrates as potential part of the spectrum of IgG4-related disease: a case report. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(2 Suppl 89):138–141.
 37. Su T., Yang L., Cui Z., et al. Concurrent IgG4-related tubulointerstitial nephritis and IgG4 myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive crescentic glomerulonephritis: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(20):e6707. DOI: 10.1097/MD.00000000000006707
 38. Al-Soudi A., Doorenspleet M.E., Esveltd R.E., et al. IgG4:IgG RNA ratio differentiates active disease from remission in granulomatosis with polyangiitis: a new disease activity marker? A cross-sectional and longitudinal study. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):43. DOI: 10.1186/s13075-018-1806-6
 39. Tosovský M., Bradna P., Laco J., et al. Case 1-2012: ANCA associated glomerulonephritis in combination with IgG4-positive mediastinal mass in a patient with ankylosing spondylitis treated with TNF alpha inhibitors. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2012;55(1):42–46. DOI: 10.14712/18059694.2015.74
 40. Hanioka Y., Yamagami K., Yoshioka K., et al. Churg-Strauss syndrome concomitant with chronic symmetrical dacryoadenitis suggesting Mikulicz's disease. *Intern Med.* 2012;51(17):2457–2461. DOI: 10.2169/internalmedicine.51.7725
 41. Paulus Y.M., Cockerham K.P., Cockerham G.C., et al. IgG4-positive sclerosing orbital inflammation involving the conjunctiva: a case report. *Ocul Immunol Inflamm.* 2012;20(5):375–377. DOI: 10.3109/09273948.2012.709574
 42. Kotani S., Wakamatsu R., Itoh A., et al. Proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasmic antibody (PR3-ANCA) positive IgG4-related retroperitoneal fibrosis: utility of PET-CT with 18F-fluorodeoxy glucose (FDG). *Intern Med.* 2012;51(7):755–758. DOI: 10.2169/internalmedicine.51.6599
 43. Iguchi A., Wada Y., Kobayashi D., et al. A case of MPO- and PR3-ANCA-positive hypertrophic cranial pachymeningitis with elevated serum IgG4. *Mod Rheumatol.* 2013;23(1):151–155. DOI: 10.1007/s10165-012-0613-1
 44. Aragonès J.M., Arias-Rivero M., García-Barrionuevo J.M., et al. IgG4- and MPO-ANCA-associated hypertrophic pachymeningitis. *Rev Neurol.* 2015;61(10):454–457. DOI: 10.33588/rn.6110.2015121
 45. Popkirov S., Kowalski T., Schlegel U., et al. Immunoglobulin-G4-related hypertrophic pachymeningitis with antineutrophil cytoplasmic antibodies effectively treated with rituximab. *J Clin Neurosci.* 2015;22(6):1038–1040. DOI: 10.1016/j.jocn.2014.12.020
 46. Ohno K., Matsuda Y., Arai T., et al. Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-positive otitis media and rhinosinusitis with pathological features of immunoglobulin G4-related disease: a case report. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2016;125(6):516–521. DOI: 10.1177/0003489415625072
 47. Alexandraki K.I., Kaltsatou M., Chatzellis E., et al. Hypophysitis in IgG4-related disease associated with p-ANCA vasculitis. *Am J Med.* 2016;129(6):25–27. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.11.021

48. Della-Torre E., Lanzillotta M., Campochiaro C., et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody positivity in IgG4-related disease: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(34):e4633. DOI: 10.1097/MD.0000000000004633
49. Bravais J., Pogliaghi M., Polivka M., et al. IgG4-related disease and ANCA positivity: an overlap syndrome? *QJM*. 2017;110(11):749–750. DOI: 10.1093/qjmed/hcx134
50. Touge H., Tomita K., Yamasaki A., Shimizu E. A case of proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasmic antibody (PR3-ANCA) positive/IgG4-related lung disease. *Respir Med Case Rep*. 2017;20:92–94. DOI: 10.1016/j.rmcr.2017.01.001
51. Sato S., Morimoto J., Oguchi Y., et al. A Case of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis Complicated with A IgG4 Related Disease Like Symptoms. *Case Reports Immunol*. 2018;2018:3763084. DOI: 10.1155/2018/3763084

Бекетова Т.В. *orcid.org/0000-0003-2641-9785*

Сравнение эффективности препаратов гиалуроновой кислоты с различной молекулярной массой и в сочетании с хондроитин сульфатом в зависимости от стадии остеоартрита коленного сустава

В.Е. Бялик*, М.А. Макаров, Е.И. Бялик, С.А. Макаров, В.А. Нестеренко, М.Р. Нурмухаметов

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, д. 34а

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe highway, 34A

Контакты:

Contact:

Поступила: 16.06.2020

Цель исследования: оценить эффективность внутрисуставных инъекций препаратов гиалуроновой кислоты с различной молекулярной массой и их же в сочетании с хондроитин сульфатом в лечении больных остеоартритом коленного сустава I–III стадии.

Материалы и методы. В отделении травматологии-ортопедии НИИР им. В.А. Насоновой за период с сентября 2017 по июнь 2019 г. внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты были выполнены 160 пациентам с первичным и посттравматическим остеоартритом коленного сустава I–III стадии. Больные были распределены на 4 группы. В первой ($n=80$) выполняли внутрисуставные инъекции низкомолекулярной гиалуроновой кислоты, во второй ($n=20$) – среднемолекулярной гиалуроновой кислоты, в третьей ($n=30$) – высокомолекулярной гиалуроновой кислоты и в четвертой ($n=30$) – гиалуроновой кислоты с хондроитин сульфатом. Для низкомолекулярной, высокомолекулярной гиалуроновой кислоты и гиалуроновой кислоты с хондроитин сульфатом курс лечения состоял из 2, для среднемолекулярной гиалуроновой кислоты – из 3 внутрисуставных инъекций. Инъекции выполняли с интервалом в 1 неделю. Для оценки результатов определяли интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале и общий счет KOOS до начала лечения, через 1, 3 и 6 мес. после курса внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты.

Результаты. Максимальное снижение боли на I стадии остеоартрита коленного сустава отмечали через 3 мес. после курса внутрисуставных инъекций. При этом в 84,3% случаев улучшение было выявлено через 1 мес., у 71,1% пациентов оно сохранялось до конца исследования. Эффективность разных препаратов гиалуроновой кислоты на I стадии остеоартрита коленного сустава была сопоставима. На II стадии остеоартрита коленного сустава улучшение через 1 мес. после курса внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты наблюдалось в 53,9% случаев. В группах низкомолекулярной, среднемолекулярной и гиалуроновой кислоты с хондроитин сульфатом оно сохранялось в течение 3 мес., а в группе высокомолекулярной гиалуроновой кислоты после 1 мес. эффект утрачивался. Через 3 мес. лучшие результаты отмечались после введения гиалуроновой кислоты с хондроитин сульфатом; через 6 мес. эффективность лечения была сопоставима, достигнутое улучшение сохранялось у 30,8% пациентов. При III стадии остеоартрита коленного сустава эффективность исследуемых препаратов была сопоставимой. Улучшение через 1 мес. после курса лечения было достигнуто у 40,6% больных. Через 3 мес. оно сохранялось в 18,8%, а через 6 мес. – в 15,7% случаев.

Выводы. Внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты на I стадии остеоартрита коленного сустава – высокоэффективный метод консервативного лечения, позволяющий добиться купирования боли и улучшения функции сустава на срок до 6 мес. На II стадии остеоартрита коленного сустава эффект сохраняется до 3 мес. после внутрисуставных инъекций низкомолекулярной и среднемолекулярной гиалуроновой кислоты, а также данной кислоты с хондроитин сульфатом. После внутрисуставных инъекций высокомолекулярной гиалуроновой кислоты снижение интенсивности боли сохраняется в течение 1 мес. Применение препаратов гиалуроновой кислоты на III стадии остеоартрита коленного сустава способствует краткосрочному облегчению симптомов остеоартрита.

Ключевые слова: остеоартрит, коленный сустав, гиалуроновая кислота, хондроитин сульфат, эффективность

Для цитирования: Бялик В.Е., Макаров М.А., Бялик Е.И., Макаров С.А., Нестеренко В.А., Нурмухаметов М.Р. Сравнение эффективности препаратов гиалуроновой кислоты с различной молекулярной массой и в сочетании с хондроитин сульфатом в зависимости от стадии остеоартрита коленного сустава. Научно-практическая ревматология. 2020;58(5):560–569.

COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF HYALURONIC ACID PREPARATIONS WITH DIFFERENT MOLECULAR WEIGHTS AND IN COMBINATION WITH CHONDROITIN SULFATE DEPENDING ON THE STAGE OF OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE JOINT

Vladislav E. Bialik*, Maksim A. Makarov, Evgenii I. Bialik, Sergey A. Makarov, Vadim A. Nesterenko, Maksim R. Nurmukhametov

Aim: to evaluate the effectiveness of hyaluronic acid (HA) preparations with different molecular weights and in combination with chondroitin sulfate (HS) for intra-articular (IA) injections in the treatment of patients with stage I–III knee OA.

Subjects and methods. IA HA injections were performed 160 patients with primary and post-traumatic knee OA of the I–III stages at the department of traumatology-orthopedics, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology for the period from September 2017 to June 2019. Patients were divided into 4 groups. Group 1 consisted of 80 patients treated with low molecular weight (LMW) HA, group 2—20 patients treated with medium molecular weight (MMW) HA, group 3—30 patients treated with high molecular weight (HMW) HA, and group 4—30 patients who were intraar-

ticular introduced HA with HS. The course of IA injections was 2 for LMW, HMW, and HA with HS, and 3 for MMW HA. Injections were performed with an interval of 1 week. To evaluate the results of treatment, we studied the intensity of pain according to VAS and the total score of KOOS before treatment and on follow-up examinations 1, 3 and 6 months after the course of IA HA injections.

Results. The maximum reduction in pain with IA HA injections at stage I of knee OA occurred by 3 months after the course of treatment. Moreover, improvement was detected by 1 month in 84.3% of cases, and remained until the end of the study in 71.1% of patients. All HA preparations used in stage I of knee OA were effective. At stage II of the knee OA after 3 months after the course of IA HA, different efficiencies of HA preparations were revealed. So, in the groups of LMW, MMW and HA with HS, the improvement persisted up to 3 months, and in the group of HMW HA – up to 1 month. After 3 months, the best results were shown by HA with HS, by 6 months the results were comparable. IA HA injections at the II stage of knee OA led to good and excellent results 1 month after the course of treatment in 53.9% of cases, but by the end of the study, improvement remained in only 30.8% of patients. In the case of the use of HA in stage III of the knee OA, the effectiveness of the studied drugs was comparable, and the maximum improvement was achieved by 1 month. The positive effect of IA HA injections in patients with stage III of the knee OA one month after the course of treatment was obtained in 40.6% of cases, by 3 months it decreased to 18.8%, and by 6 months – to 15.7% of patients.

Conclusions. IA injections of HA at stage I of the knee OA is a highly effective method of conservative treatment, which allows to relieve pain and improve the condition of the knee joint for a period of 6 months or more. The use of HA preparations at stage II of the knee OA allows reducing pain up to 3 months with IA injections of LMW and MMW HA, as well as HA with HS. HMW HA helps reduce pain intensity for a period of 1 month. The use of HA preparations in stage III of the knee OA leads to a short-term relief of symptoms of OA.

Keywords: osteoarthritis, knee joint, hyaluronic acid, chondroitin sulfate, effectiveness

For citation: Bialik V.E., Makarov M.A., Bialik E.I., Makarov S.A., Nesterenko V.A., Nurmukhametov M.R. Comparison of the Effectiveness of Hyaluronic Acid Preparations with Different Molecular Weights and in Combination with Chondroitin Sulfate Depending on the Stage of Osteoarthritis of the Knee Joint. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*=Rheumatology Science and Practice 2020;58(5):560–569 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-560-569

Введение

Остеоартрит (ОА) является самым распространенным заболеванием опорно-двигательного аппарата, характеризуется хронической болью и нарушением функции суставов [1], занимает четвертое место среди причин инвалидности [2]. Распространенность ОА в мире постоянно растет, что связано с увеличением продолжительности жизни, старением населения и увеличением числа людей, страдающих ожирением [1]. Наиболее часто ОА поражает коленный сустав (КС), а частота симптоматического ОА КС в общей популяции достигает 25% [3].

Для лечения ОА КС в настоящее время применяются нефармакологические и фармакологические методы, включая локальную инъекционную терапию [1, 4–7]. В современных рекомендациях по фармакотерапии ОА наибольшее внимание уделено анальгетикам, в первую очередь назначению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и парацетамола [8]. Такая терапия нередко сопряжена с развитием неблагоприятных реакций [9].

Для уменьшения потребности в анальгетиках при ОА КС широко используются внутрисуставные инъекции (ВИ) препаратов гиалуроновой кислоты (ГлК), механизм действия которой зависит от молекулярной массы. Эффект низко- (НМ) и среднемолекулярной (СМ) ГлК обусловлен ее взаимодействием с CD-44-рецепторами хондроцитов, проникновением через синовиальную мембрану и стимуляцией выработки эндогенной высокомолекулярной (ВМ) ГлК и, как следствие, улучшением механических свойств синовиальной жидкости. С увеличением молекулярной массы препаратов ГлК снижается их способность к взаимодействию с CD-44-рецепторами. ВМ ГлК улучшает скольжение суставных поверхностей, снижая трение между ними. ГлК также способствует снижению концентрации провоспалительных медиаторов и стимулирует синтез протеогликанов [10–16]. Препараты ГлК, применяемые в ревматологии и ортопедии, различаются молекулярным весом, наличием поперечных связей, концентрацией, вязкостью, объемом вводимой жидкости, режимом дозирования, наличием дополнительных компонентов [17]. Крупные исследования, систематические

обзоры и метаанализы приводят противоречивые результаты применения препаратов ГлК для лечения ОА [18–24]. Отсутствует единое мнение о целесообразности их использования. Так, Американская академия хирургов-ортопедов (AAOS) и Национальный институт здравоохранения и усовершенствования медицинского обслуживания (NICE) применение ГлК не рекомендуют. Европейская антиревматическая лига (EULAR) рекомендует использовать ГлК по узким показаниям. Американская коллегия ревматологов (ACR) условно не рекомендует применять ВИ препаратов ГлК [25]. Международное общество исследований ОА (OARSI) условно рекомендует использовать ГлК у всех пациентов с ОА [26]. Ассоциация ревматологов России (АРР) рекомендует применение ГлК при неэффективности предшествующей немедикаментозной терапии и НПВП [1]. В настоящее время наиболее изученными препаратами ГлК являются синвиск (гилан GF-20; США) и гиалган (Италия) [17]. Однако для большинства присутствующих на рынке препаратов ГлК нет научных данных, подтверждающих их эффективность при ОА.

Целью нашего исследования стала оценка эффективности препаратов ГлК с различной молекулярной массой и комбинации ГлК с хондроитин сульфатом (ХС) для внутрисуставного введения в лечении больных ОА КС I–III стадии.

Материалы и методы

В отделении травматологии-ортопедии ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» за период с сентября 2017 по июнь 2019 г. ВИ препаратов ГлК были выполнены 160 больным. Среди них преобладали женщины, соотношение 2,5:1. Средний возраст пациентов составил $43,5 \pm 8,7$ года, а индекс массы тела (ИМТ) $30,0 \pm 6,1$ кг/м².

Критерии включения: подписанное информированное согласие на участие в исследовании, интенсивность боли в КС, по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) >40 мм; диагноз ОА КС, соответствующий критериям ACR, рентгенологические признаки ОА КС I–III стадии по классификации Kellgren–Lawrence.

Критерии исключения: клинические признаки синовиита КС; остеонекроз мыщелков бедренной и/или большеберцовой костей; предшествовавшее введение глюкокортикоидов в КС менее чем за 6 мес. до включения в исследование; внутрисуставное введение других препаратов в КС в течение 6 нед. до начала исследования; прием симптоматических препаратов замедленного действия, заверченный менее чем за 3 мес. до начала исследования; кожное заболевание области предполагаемой инъекции; вторичный ОА на фоне инфекционного артрита, генетических и метаболических заболеваний; боль в КС, вызванная другими причинами (синдром Зудека, внутрисуставная опухоль, villonodular synovitis).

В исследовании приняли участие пациенты с первичным и посттравматическим ОА (ПТОА) КС. Рентгенологическую стадию ОА КС определяли в соответствии с классификацией Kellgren–Lawrence по рентгенограммам КС в прямой проекции (рис. 1).

У 120 (75%) больных был первичный ОА КС и у 25% – ПТОА. У 37 (23,1%) пациентов была I, у 91 (56,8%) – II и у 32 (20,1%) – III стадия ОА КС.

Сформированы 4 группы больных. В первой ($n=80$) для введения в КС использовали НМ ГлК (гексадециламидное производное ГлК с молекулярной массой 500–730 кДа), во второй ($n=20$) – СМ ГлК (1500–2000 кДа), в третьей ($n=30$) – ВМ ГлК (3500 кДа) и в четвертой ($n=30$) – ВМ ГлК с ХС (натрия гиалуронат 60 мг/3 мл и хондроитин сульфат натрия 90 мг/3 мл). Курс ВИ для НМ, ВМ ГлК и ГлК с ХС состоял из 2 инъекций, для СМ ГлК – из 3. ВИ выполняли с интервалом в 1 нед.

Для оценки эффективности лечения определяли интенсивность боли в КС по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Кроме того, использовали опросник KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score), позволяющий регистрировать боль, функцию КС в повседневной жизни, во время отдыха и занятий спортом и качество жизни. Осмотр больных и заполнение опросников осуществляли до начала лечения, через 1, 3 и 6 мес. после курса ВИ. При оценке результатов лечения основное внимание уделяли изменению интенсивности боли,

поскольку она является главной причиной обращения больного к травматологу-ортопеду и может служить интегральным показателем эффективности ВИ ГлК. При снижении интенсивности боли по ВАШ до 0–19 мм результат оценивали как отличный, 20–39 мм – хороший, 40–59 мм (боль становилась слабее, чем до курса ВИ, либо, как минимум, не усиливалась) – удовлетворительный. Критерием неудовлетворительного результата лечения было усиление боли по ВАШ выше исходных значений либо интенсивность боли ≥ 60 мм. Также оценивали общий счет KOOS, который может варьировать от 0 до 100. Его уменьшение свидетельствует об ухудшении, увеличение – об улучшении состояния КС.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 12 for Windows (StatSoft Inc., USA). Количественные переменные описывали при помощи медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Качественные показатели описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). Анализ сопоставимости групп осуществляли при помощи непараметрического критерия Краскела – Уоллиса. Сравнение данных в динамике проводили при помощи непараметрического критерия Вилкоксона. Сравнительный анализ результатов между исследуемыми группами проводили при помощи критерия Пирсона χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Распределение пациентов по стадиям ОА КС в сравниваемых группах было неравномерным и подробно отражено на рисунке 2.

В группе НМ ГлК у 36,3% больных была I, у 51,2% – II, у 12,5% – III стадия ОА КС, в группе СМ ГлК – у 0, 70 и 30%, в группе ВМ ГлК – у 3,3, 73,3 и 23,4%, в группе ГлК с ХС – у 23,4, 46,6 и 30,0% соответственно.

Характеристика пациентов с I стадией ОА КС представлена в таблице 1.

В группах НМ ГлК и ГлК с ХС пациенты с I стадией болезни до лечения были сопоставимы по возрасту, ИМТ, интенсивности боли по ВАШ и общему счету KOOS. Динамика боли по ВАШ у этих больных отражена на рисунке 3.

Пациенты с I стадией ОА КС достигали максимального улучшения через 3 мес. после лечения, позднее появлялась тенденция к незначительному усилению боли. В группе НМ ГлК уже через 1 мес. после ВИ было отмечено статистически значимое ($p=0,000024$) снижение боли по ВАШ с уменьшением ее медианы с 50 [40; 60] до 20 [10; 30] мм. Данное

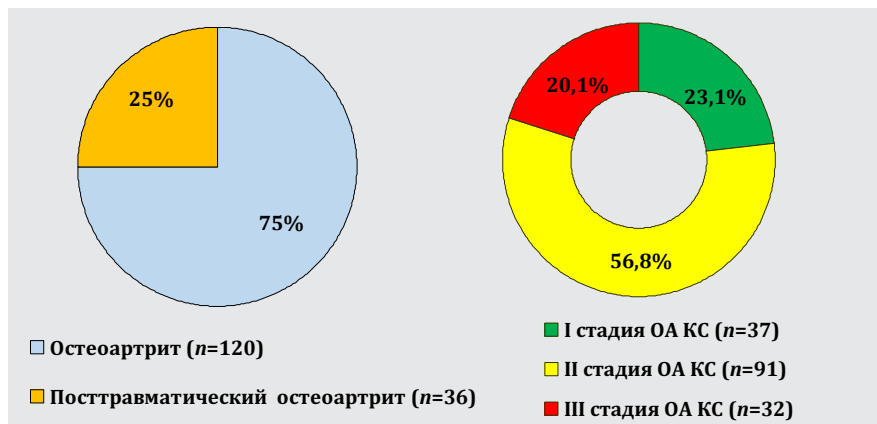


Рис. 1. Диагнозы и стадии ОА КС у пациентов, включенных в исследование

Таблица 1. Характеристика пациентов с I стадией ОА КС, медиана [25; 75 перцентили]

Препарат	Возраст (годы)	ИМТ (кг/м ²)	Боль по ВАШ (мм)	Общий счет KOOS (баллы)
НМ ГлК ($n=29$)	42 [30;49]	26,7 [23,8;28,7]	50 [40,0;60,0]	67,9 [56,2;78,6]
ГлК с ХС ($n=7$)	34 [29,5;39,0]	26,9 [23,1;28,1]	45 [40,0;50,0]	63,5 [59,0;70,5]

улучшение сохранялось вплоть до окончания исследования. У единственной пациентки с I стадией ОА КС, получавшей ВМ ГлК, через 1 мес. было отмечено снижение боли по ВАШ на 30 мм. Через 3 мес. боль пациентку не беспокоила, а через 6 мес. ее интенсивность не превышала 10 мм. Применение ГлК с ХС при I стадии ОА КС сопровождалось статистически значимым снижением боли ($p=0,017$) по ВАШ через 1 мес. после ВИ. Ее медиана уменьшилась с 45 [40; 50] до 20 [15; 50] мм. Через 3 мес. она составляла 10 [5; 30] мм, а через 6 мес. — 15 [10; 25] мм.

У всех пациентов с I стадией ОА КС было выявлено улучшение общего счета KOOS, которое сохранялось до конца исследования (рис. 4).

В группе НМ ГлК в течение 1 мес. после ВИ происходило статистически значимое ($p=0,0005$), стойкое повышение общего счета KOOS. Его медиана увеличилась с 67,9 [56,2; 78,6] до 82,3 [70,2; 86,0] балла и в конце наблюдения составляла 82,3 [62,0; 94,4] балла ($p=0,000029$). У больной, которой вводили ВМ ГлК, общий счет KOOS через 1 мес. увеличился с 68,9 до 92,3 балла, через 3 мес. — до 96,0, через 6 мес. составлял 92,3 балла. В группе пациентов, получавших ГлК с ХС, в течение первого месяца наблюдали статистически значимое повышение ($p=0,011$) общего счета KOOS, медиана которого увеличилась с 63,5 [59,0; 70,5] до 80,7 [71,0; 90,3]. Через 3 мес. она составляла 84,1 [77,0; 92,1] и через 6 мес. — 82,2 [74,5; 89,3] балла.

В целом через 1 мес. после ВИ ГлК отличные и хорошие результаты при I стадии ОА КС были получены у 32 (84,3%) из 38 пациентов. Через 3 мес. — у 29 (76,4%), а через 6 мес. — у 27 (71,2%) (рис. 5).

Единственный пациент в группе ВМ ГлК имел отличный результат на всем протяжении исследования. В группе НМ ГлК через 1 мес. отличные и хорошие результаты были зафиксированы в 86,3% случаев, через 3 мес. — в 68,9%, через 6 мес. — в 65,6%. В группе ГлК с ХС соответственно в 71,5, 100 и 86,0% случаев, однако эти различия не были статистически значимыми.

Характеристика пациентов с II стадией ОА КС представлена в таблице 2.

Пациенты с II стадией ОА КС во всех группах были сопоставимы по всем представленным параметрам. В группе ГлК с ХС отмечалась несколько менее интенсивная боль в КС, однако

это различие не достигало статистической значимости ($p=0,06$).

Изменение боли по ВАШ у пациентов с II стадией ОА КС представлено на рисунке 6.

При II стадии ОА КС максимальное уменьшение боли по ВАШ после ВИ препаратов НМ и ВМ ГлК отмечали через 1 и 3 мес. при использовании СМ ГлК и ГлК с ХС. Через 1 мес. после введения НМ ГлК было достигнуто значимое

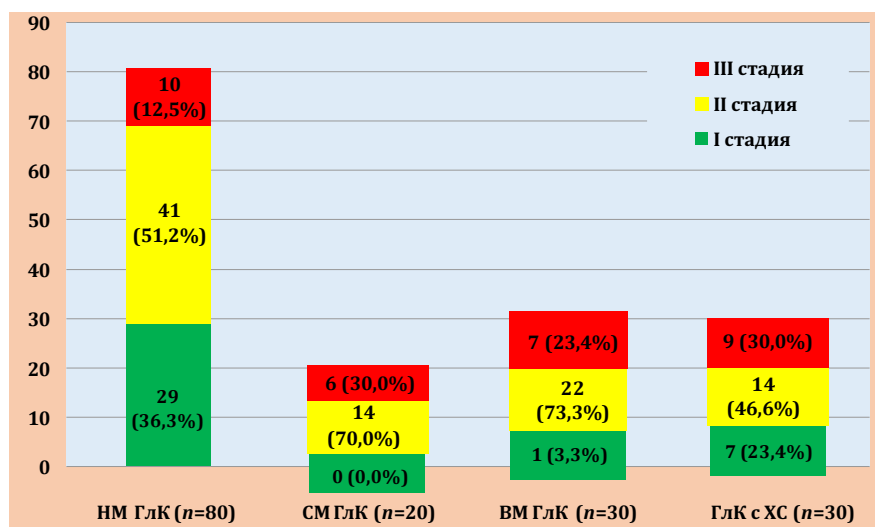


Рис. 2. Распределение больных по стадиям ОА в сравниваемых группах

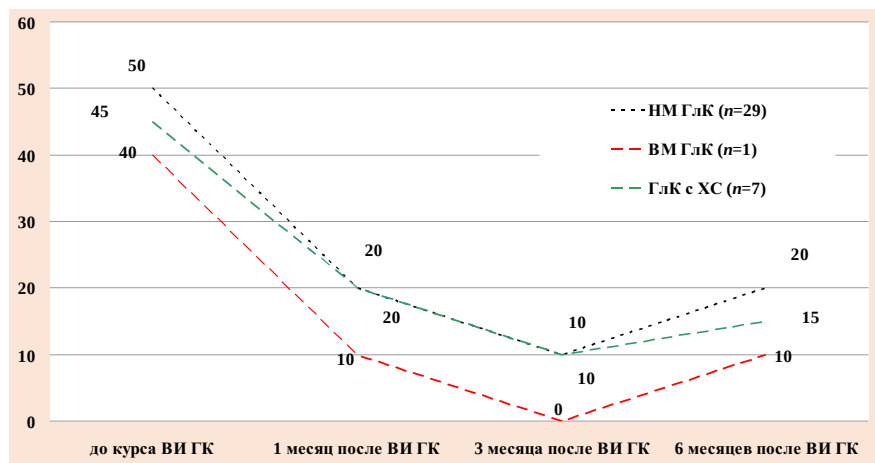


Рис. 3. Динамика боли по ВАШ у пациентов с I стадией ОА КС

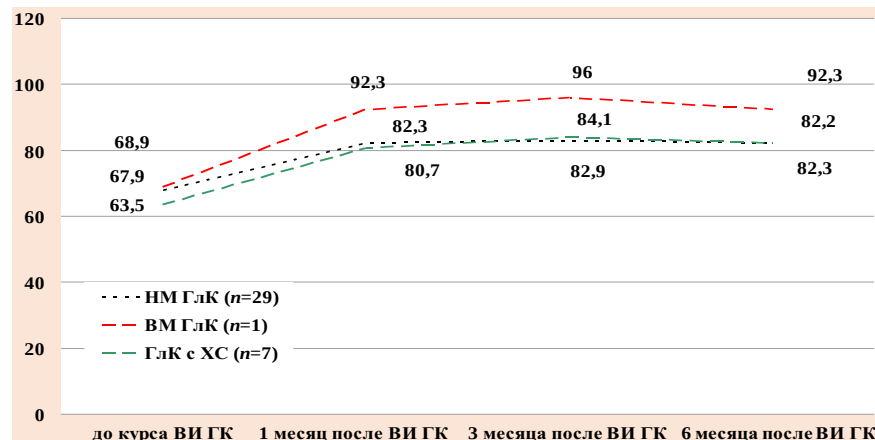


Рис. 4. Изменение общего счета KOOS у пациентов с I стадией ОА КС

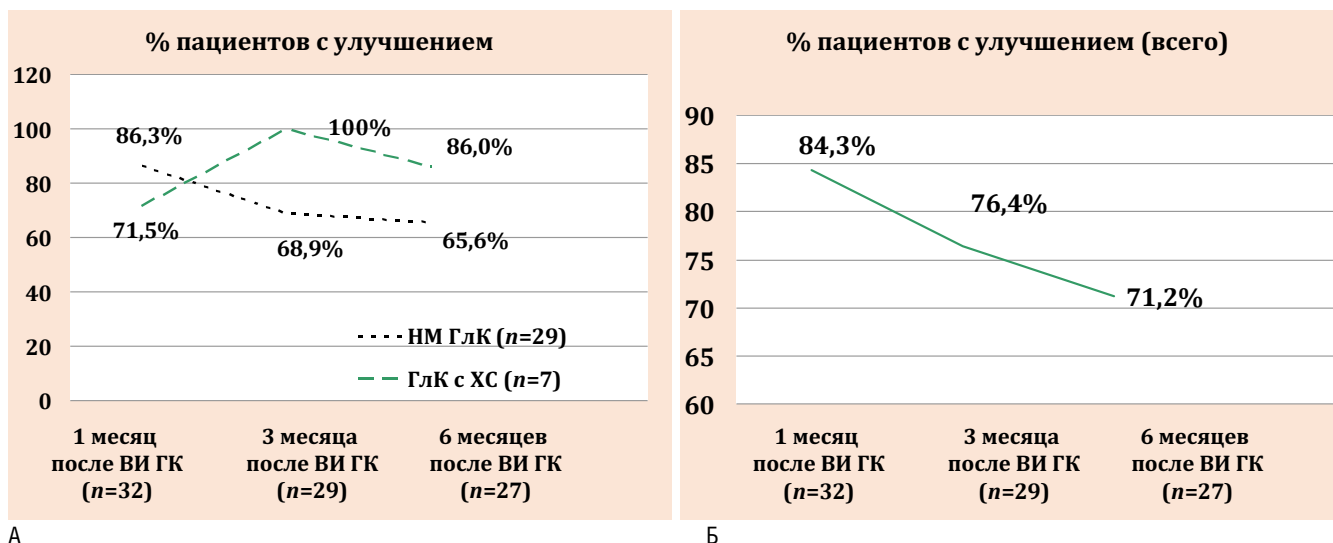


Рис. 5. Результаты ВИ ГлК у пациентов с I стадией ОА КС: А – изменение числа больных с улучшением в сравниваемых группах; Б – изменение общего числа больных с улучшением

Таблица 2. Характеристика пациентов с II стадией ОА КС, медиана [25; 75 перцентили]

Препарат	Возраст (годы)	ИМТ (кг/м ²)	Боль по ВАШ (мм)	Общий счет KOOS (баллы)
НМ ГлК (n=41)	60 [54,0;70,0]	30,5 [28,3;34,0]	50 [50,0;60,0]	50 [44,6;57,5]
СМ ГлК (n=14)	62,5 [48,0;67,0]	31,9 [27,5;35,3]	60 [40,0;70,0]	56,8 [39,9;77,4]
ВМ ГлК (n=22)	61,5 [57,0;70,0]	28,5 [26,0;30,5]	60 [50,0;65,0]	56,5 [47,5;64,9]
ГлК с ХС (n=14)	55 [49,0;69,0]	29,2 [26,2;31,7]	50 [40,0;55,0]	52 [48,0;66,0]

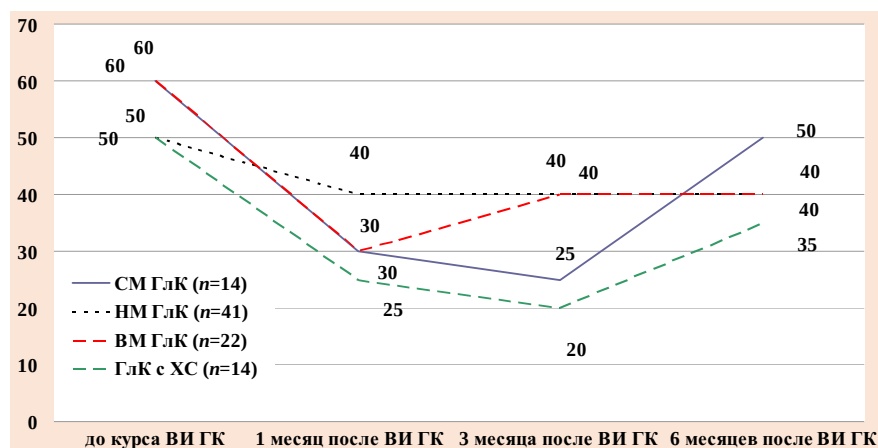


Рис. 6. Изменение боли по ВАШ у пациентов с II стадией ОА КС

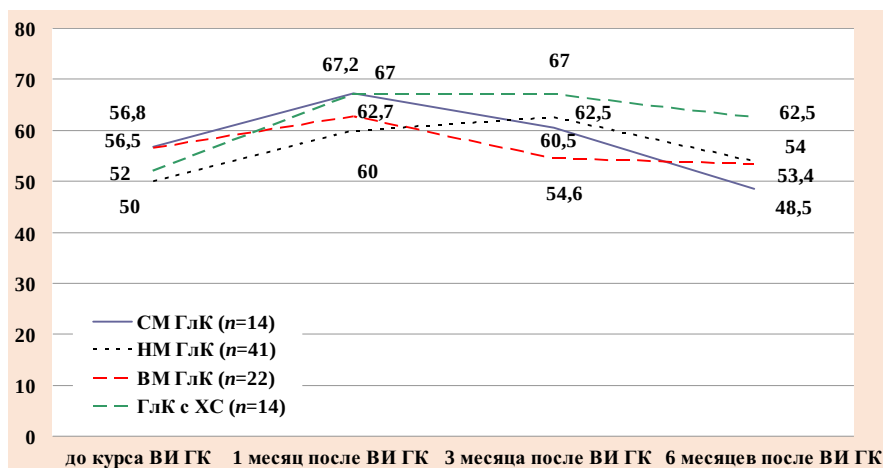


Рис. 7. Изменение общего счета KOOS у пациентов с II стадией ОА КС

уменьшение интенсивности боли, ее медиана снизилась с 50 [50; 60] до 40 [20; 50] мм ($p=0,000003$). В дальнейшем достигнутое улучшение сохранялось, через 6 мес. медиана боли составляла 40 [30; 50] мм. В группе СМ ГлК медиана боли по ВАШ через 1 мес. после ВИ уменьшилась с 60 [40; 70] до 30 [10; 50] мм ($p=0,004$). Через 3 мес. она составляла 25 [10; 50] мм, через 6 мес. – 50 [10; 70] мм. При использовании ВМ ГлК через 1 мес. после ВИ отмечалось существенное улучшение, медиана боли уменьшилась с 60 [50; 65] до 30 [20; 40] мм. Через 3 и 6 мес. она составляла 40 [30; 50] мм, значимых различий по сравнению с исходными данными не было. Через 1 мес. после ВИ ГлК с ХС медиана боли по ВАШ уменьшилась с 50 [40; 55] до 25 [15; 30] мм ($p=0,000982$). Через 3 мес. она составляла 20 [10; 30] мм, через 6 мес. – 35 [30; 40] мм, к концу наблюдения интенсивность боли была значимо ниже, чем до курса ВИ ГлК, $p=0,007$.

У пациентов со II стадией ОА КС при использовании СМ, ВМ ГлК и ГлК с ХС максимальное увеличение общего счета KOOS наблюдали через 1 мес., после ВИ НМ ГлК – через 3 мес. Положительная динамика данного показателя после

внутрисуставного введения СМ и ВМ ГЛК была нестойкой, и уже через 3 мес. значения общего счета KOOS были сопоставимы с исходными. В то же время после ВИ НМ ГЛК и ГЛК с ХС статистически значимое повышение общего счета KOOS сохранялось в течение 6 мес.

У пациентов в группе НМ ГЛК общий счет KOOS через 1 мес. значимо увеличился, его медиана возросла с 50 [44,6; 57,5] до 60 [46,0; 76,8] баллов, $p=0,00014$ (рис. 7). Через 3 мес. она составляла 62,5 [48,0; 68,0], а через 6 мес. — 54,0 [47,9; 68,4] балла. Несмотря на такое снижение, общий счет KOOS оставался значимо выше, чем до лечения ($p=0,007$). У пациентов со II стадией ОА КС, получавших СМ ГЛК, изменения общего счета KOOS не достигали статистической значимости. В группе ВМ ГЛК при II стадии ОА КС через 1 мес. после ВИ отмечали значимое повышение общего счета KOOS, его медиана возросла с 56,5 [47,5; 64,9] до 62,7 [51,8; 70,2] балла ($p=0,02$). Позднее наблюдали ее постепенное снижение. Через 3 мес. она составляла 54,6 [43,9; 70,8], а через 6 мес. — 53,4 [45,1; 66,0]. Через 1 мес. после курса ВИ ГЛК с ХС общий счет KOOS значимо повысился, его медиана возросла с 52,0 [48,0; 66,0] до 67,0 [57,7; 78,0] балла ($p=0,013$). Через 3 мес. она составляла 67,0 [61,0; 75,0], через 6 мес. — 62,5 [54,0; 72,0] балла, что было значимо выше, чем до лечения ($p=0,011$).

Результаты оценки эффективности лечения при ОА КС II стадии представлены на рисунке 8.

Через 1 мес. после курса ВИ ГЛК у пациентов со II стадией ОА КС отличные и хорошие результаты лечения были зафиксированы в 49 (53,9%) случаях. Через 3 мес. число больных с улучшением уменьшилось до 44 (48,4%), через 6 мес. — до 28 (30,8%).

Результаты оценки эффективности исследуемых препаратов через 1 мес. были сопоставимы. Через 3 мес. в группе ГЛК с ХС они были значимо лучше, чем в группах СМ ГЛК ($p=0,02$), НМ ГЛК ($p=0,0003$) и ВМ ГЛК ($p=0,00004$).

Через 6 мес. результаты оценки эффективности исследуемых препаратов существенно не различались.

В группе НМ ГЛК отличные и хорошие результаты через 1 мес. после курса лечения наблюдались в 41,4% случаев. Данный результат сохранялся и через 3 мес. После 6 мес. доля таких больных уменьшилась до 26,7%. Через 1 мес. после ВИ СМ и ВМ ГЛК было получено соответственно 57,0 и 59,0% отличных и хороших результатов. После 3 мес. этот эффект сохранялся у 57,2% пациентов, получавших СМ ГЛК, и у 27,1% в группе ВМ ГЛК. Через 6 мес. после курса ВИ улучшение сохранялось у 29,0% пациентов в группе СМ ГЛК и у 27,1% в группе ВМ ГЛК. Внутрисуставное введение ГЛК с ХС при II стадии ОА КС через 1 мес. позволило добиться 78,5% отличных и хороших результатов. Через 3 мес. число отличных и хороших результатов увеличилось до 92,8%. Через 6 мес. улучшение сохранялось в 50% случаев.

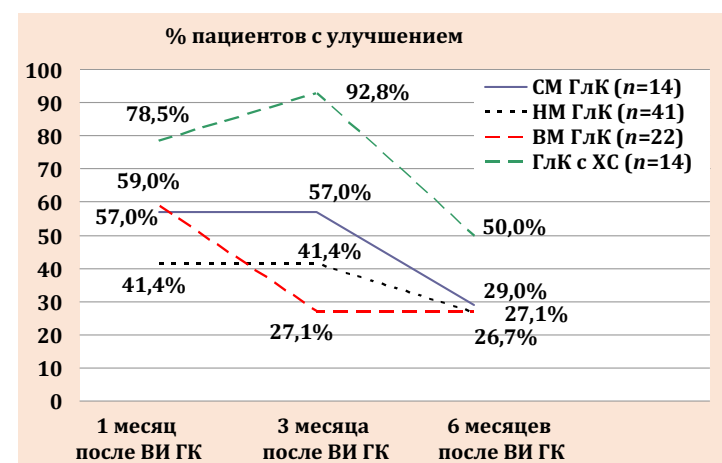
Характеристика пациентов с III стадией ОА КС представлена в таблице 3.

Пациенты с III стадией ОА КС во всех группах были сопоставимы по всем исследуемым показателям, кроме возраста. В группе ГЛК с ХС пациенты были значительно моложе, чем в группах НМ ГЛК ($p=0,022$) и СМ ГЛК ($p=0,03$).

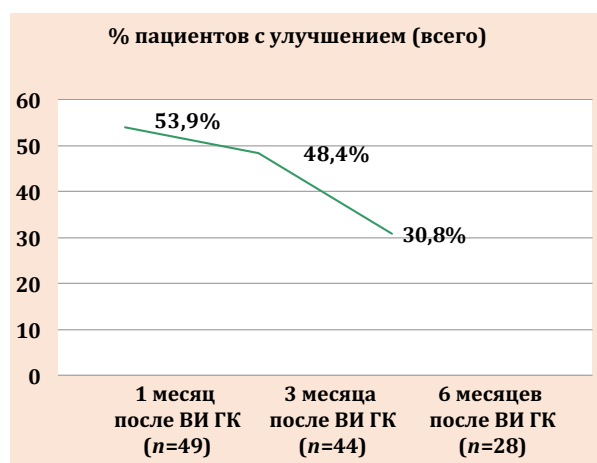
Изменение боли по ВАШ у пациентов с III стадией ОА КС представлено на рисунке 9.

При III стадии ОА КС максимальное снижение интенсивности боли было достигнуто через 1 мес. после внутрисуставного введения препаратов ГЛК, после чего боль вновь усиливалась.

Через 1 мес. после ВИ НМ ГЛК отмечали значимое снижение боли по ВАШ и уменьшение ее медианы с 60 [60; 70] до 40 [30; 60] мм ($p=0,017$). Через 3 мес. она составляла 50 [40; 60] мм, через 6 мес. — 60 [40; 70] мм. После ВИ СМ ГЛК медиана боли через 1 мес. снижалась с 67,5 [60; 80]



А



Б

Рис. 8. Результаты ВИ ГЛК у пациентов с II стадией ОА КС: А — изменение числа больных с улучшением в сравниваемых группах, Б — изменение общего числа больных с улучшением

Таблица 3. Характеристика пациентов с III стадией ОА КС, медиана [25; 75 перцентили]

Препарат	Возраст (годы)	ИМТ (кг/м ²)	Боль по ВАШ (мм)	Общий счет KOOS (баллы)
НМ ГЛК (n=10)	69 [67,0;73,0]	31,3 [25,2;34,0]	60 [60,0;70,0]	41,2 [31,0;63,1]
СМ ГЛК (n=6)	77 [61,0;85,0]	27,3 [24,8;39,0]	67,5 [60,0;80,0]	46,1 [43,3;51,2]
ВМ ГЛК (n=7)	64 [58,0;67,0]	35,2 [33,3;40,8]	40 [50,0;70,0]	34,5 [31,2;42,7]
ГЛК с ХС (n=9)	61 [54,5;64,5]	34,6 [31,6;42,7]	50 [50,0;60,0]	49,5 [48,5;61,5]

до 50 [30; 50] мм ($p=0,027$). Через 3 и 6 мес. она составляла 60 [50; 90] мм. У пациентов, получавших ВМ ГлК, интенсивность боли существенно не менялась. После введения ГлК с ХС медиана боли через 1 мес. уменьшалась с 50 [50; 60] до 35 [30; 45] мм ($p=0,011$). Позднее статистически значимые различия по сравнению с исходным уровнем утрачивались. Через 3 мес. медиана боли составляла 35 [30; 40] мм, через 6 мес. — 40 [35; 50] мм.

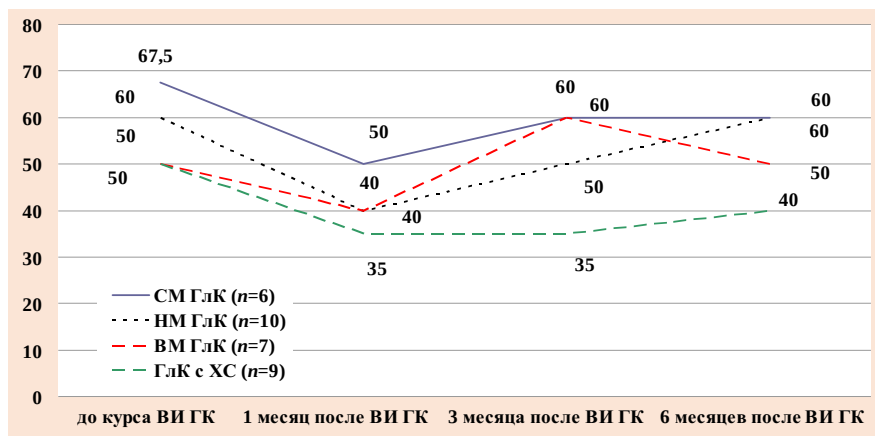


Рис. 9. Изменение боли по ВАШ у пациентов с III стадией ОА КС

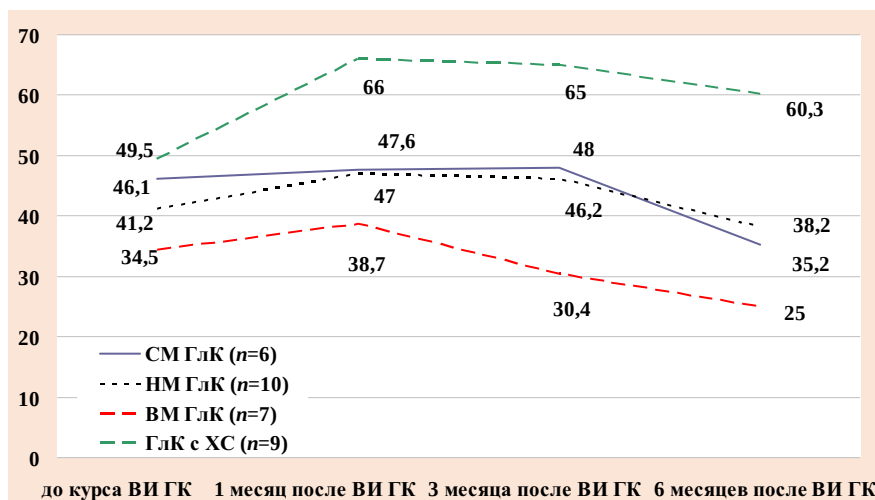


Рис. 10. Изменение общего счета KOOS у пациентов с III стадией ОА КС

Изменение общего счета KOOS представлено на рисунке 10.

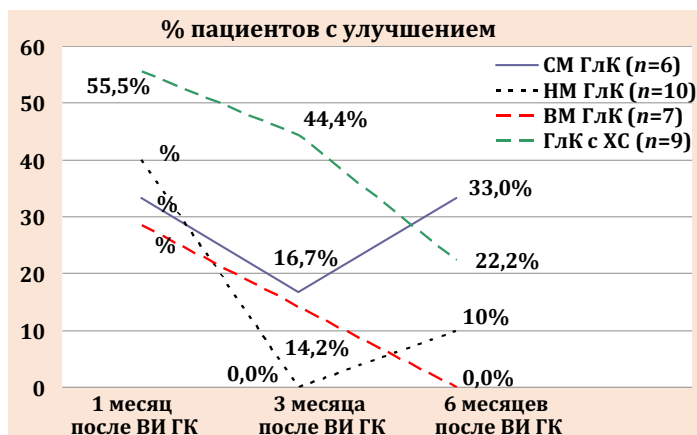
Медиана общего счета KOOS через 1 мес. после ВИ увеличилась с 49,5 [48,5; 61,5] до 66,0 [55,1; 68,5] балла, через 3 мес. она снизилась до 65,0 [54,0; 68,5], через 6 мес. — до 60,3 [54,0; 64,0] балла.

В группе НМ ГлК при III стадии ОА КС изменение данного показателя не достигало статистической значимости. После ВИ СМ ГлК изменения общего счета KOOS в течение 3 мес. были незначительными, после чего он резко снижался и через 6 мес. был значимо ниже исходного уровня ($p=0,046$). После введения ВМ ГлК общий счет KOOS несколько снижался, но эта динамика не достигала статистической значимости $p=0,23$. После ВИ ГлК с ХС отмечалось значимое повышение общего счета KOOS через 1 и 3 мес. ($p=0,011$), но через 6 мес. оно теряло статистическую значимость.

Результаты оценки эффективности лечения пациентов с ОА КС III стадии представлены на рисунке 11.

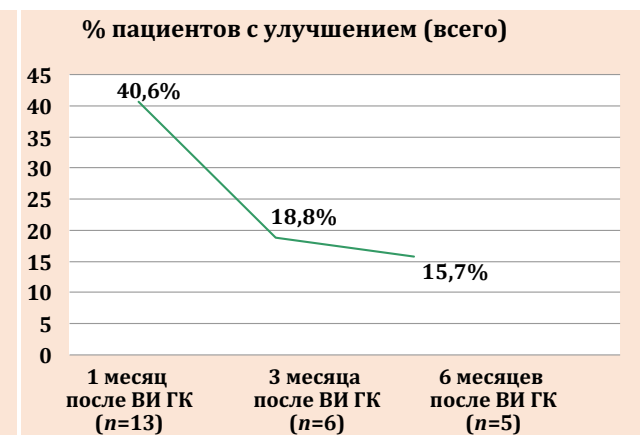
Отличных результатов через 1 мес. после ВИ ГлК у больных с III стадией ОА КС не было. Хороший результат был достигнут у 13 (40,6%) пациентов. Через 3 мес. улучшение сохранялось у 6 (18,8%), а через 6 — у 5 (15,7%) из них.

Применение НМ ГлК через 1 мес. после курса лечения дало возможность получить хороший результат в 4 (40%) случаях, однако через 3 мес. пациентов с улучшением в данной группе не осталось. У 1 больного через 6 мес. после ВИ наблюдалось улучшение, но связать его с применением НМ ГлК сложно. При ВИ СМ ГлК хороший результат через 1 мес. был получен в 2 (33,3%)



А

Рис. 11. Результаты ВИ ГлК у пациентов с III стадией ОА КС: А — изменение числа больных с улучшением в сравниваемых группах; Б — изменение общего числа больных с улучшением



Б

случаях. В 1 случае через 3 мес. результат улучшился с хорошего до отличного, в 1 — ухудшился до удовлетворительного. Через 6 мес. у обоих пациентов результат вновь оценивался как хороший. При использовании ВМ ГлК хороший результат через 1 мес. наблюдался у 2 (28,6%), а через 3 мес. — у 1 (14,2%) больного. Через 6 мес. улучшения не было ни в одном случае. Применение ГлК с ХС через 1 мес. позволило достичь хорошего результата в 5 (55,5%) случаях. Через 3 мес. улучшение сохранялось у 4 (44,4%), а через 6 — у 2 (22,2%) больных.

Обсуждение

Известно, что по мере прогрессирования ОА эффективность консервативных методов лечения, в том числе ВИ ГлК, снижается. Так, Tugajane T. и соавт. [27] выполняли ВИ ГлК 208 пациентам с ОА КС. При I и II стадиях ОА по классификации Ahlback результаты лечения были лучше, чем при III–V стадиях. В российском исследовании Г. В. Куропаткин [28] продемонстрировал, что боль после ВИ ГлК уменьшается независимо от стадии ОА КС, однако лучшие результаты были получены у пациентов с I стадией. Другие исследователи, хоть и указывают в критериях включения ОА КС I–III стадии, оценку результатов внутрисуставного введения препаратов ГлК осуществляют независимо от стадии болезни [29–31] или анализируют другие факторы, влияющие на эффективность (возраст пациентов, режим дозирования и количество инъекций препаратов ГлК, толщину хрящевой ткани суставных поверхностей КС [31–33]). Применение для изучения эффективности внутрисуставного введения препаратов ГлК при ОА КС разных критериев оценки результата приводит к значительным расхождениям заключений метаанализов: от полной неэффективности до высокой эффективности препаратов ГлК в лечении пациентов с ОА КС [18, 22–24, 34]. Столь широкий разброс выводов по данной проблеме затрудняет решение вопроса о целесообразности применения ВИ ГлК. Наше исследование является лишь малым шагом к определению места ГлК в лечении ОА КС. Полученные нами результаты показывают, что при I стадии ОА КС изученные препараты обладают высокой эффективностью. Так, в течение 1 мес. после курса ВИ все они позволяли уменьшить интенсивность боли в пораженном КС на 25–30,0 мм по ВАШ. Максимальное снижение интенсивности боли и увеличение общего счета KOOS при I стадии ОА КС наблюдалось через 3 мес. после ВИ ГлК. Позднее боль постепенно усиливалась, а общий счет KOOS снижался. Тем не менее у 71,2% пациентов улучшение, достигнутое после ВИ ГлК, сохранялось и через 6 мес.

При II стадии ОА КС внутрисуставное введение препаратов НМ, СМ ГлК и ГлК с ХС позволяет сохранить

улучшение у большинства пациентов в течение 3 мес., а ВМ ГлК — около 1 мес. Через 3 мес. после курса лечения результат введения ГлК с ХС был лучше, чем в других группах. Однако через 6 мес. статистически значимых различий между исследуемыми препаратами обнаружено не было. Возможно, это обусловлено относительно небольшим числом пациентов в сравниваемых группах и целесообразно провести подобное исследование на большем клиническом материале. В целом при II стадии ОА КС внутрисуставное введение препаратов ГлК примерно в половине случаев в течение 1 мес. приводит к улучшению, частота которого после 3 мес. резко снижается и через 6 мес. после ВИ составляет около 30%.

При III стадии ОА КС внутрисуставное введение НМ, СМ и ВМ ГлК позволило части пациентов добиться снижения боли в КС на 1 мес., а ГлК с ХС — до 3 мес. Больше количество пациентов с отличным и хорошим результатом лечения в группе ГлК с ХС, возможно, обусловлено низкими исходными значениями боли по сравнению с другими группами. Следует также учитывать, что больные, получавшие ГлК с ХС, были значимо моложе, чем пациенты в группах НМ и СМ ГлК. Результаты применения ВИ ГлК при III стадии ОА КС сопоставимы, но низкоэффективны. Улучшения через 1 мес. после курса лечения удалось добиться лишь у 40,6% пациентов. При этом уже через 3 мес. их число снизилось до 18,8%, а через 6 мес. — до 15,7%.

Выводы

1. Внутрисуставное введение препаратов ГлК на I стадии ОА КС — высокоэффективный метод консервативного лечения, позволяющий купировать боль и улучшать функцию коленного сустава на срок до 6 мес.

2. Применение НМ и СМ ГлК, а также ГлК с ХС на II стадии ОА КС позволяет уменьшить боль на 3 мес. ВМ ГлК способствует снижению интенсивности боли на 1 мес.

3. Внутрисуставные инъекции НМ, СМ и ВМ ГлК при III стадии ОА КС приводят к снижению интенсивности боли в течение 1 мес., а ГлК с ХС позволяет уменьшить боль на срок до 3 мес.

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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Насонов Е.Л., ред. Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 240 с. [Nasonov E.L. (ed.). Russian clinical guidelines. Rheumatology. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 240 p. (In Russ.)].
2. Freitag J., Bates D., Boyd R., et al. Mesenchymal stem cell therapy in the treatment of osteoarthritis: reparative pathways, safety and efficacy — a review. BMC Musculoskelet Disord. 2016;17:230. DOI: 10.1186/s12891-016-1085-9
3. Pereira D., Peleteiro B., Araujo J., et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. Osteoarthritis cartilage. 2011;19(11):1270–1285. DOI: 10.1016/j.joca.2011.08.009
4. Соловьева И.В., Стребкова Е.А., Алексеева Л.И., Мкртумян А.М. Влияние снижения массы тела на проявления остеоартроза коленных суставов. Ожирение и метабо-

- лизм. 2014;4:41–47. [Solovieva I.V., Strebkova E.A., Alekseeva L.I., Mkrtumyan A.M. The effect of weight loss on the manifestations of osteoarthritis of the knee joints. *Ozhireniye i metabolism = Obesity and metabolism*. 2014;4:41–47 (In Russ.)]. DOI: 10.14341/OMET2014441-47
5. Бадюкин В.В. Остеоартроз коленного сустава: клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2013;3:70–75. [Badokin V.V. Osteoarthritis of the knee joint: clinic, diagnosis, treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern rheumatology*. 2013;3:70–75 (In Russ.)].
6. Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. Перспективные направления терапии остеоартроза. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):247–250. [Alekseeva L.I., Zaitseva E.M. Promising areas of therapy for osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and practical rheumatology*. 2014;52(3):247–250 (In Russ.)].
7. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Филатова Е.Г. и др. Обезболивающие препараты в терапевтической практике. М.: ООО «ИМА- ПРЕСС», 2013. 136 с. [Karateev A.E., Alekseeva L.I., Filatova E.G. et al. Painkillers in therapeutic practice. Moscow: IMA-press, 2013. 136 p. (In Russ.)].
8. Nelson A.E., Allen K.D., Golightly Y.M., et al. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: The chronic osteoarthritis management initiative of the U.S. bone and joint initiative. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(6):701–712. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.11.012. Epub 2013.
9. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4–23. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Yakhno N.N., et al. Clinical guidelines “Rational use of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice”. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4–23 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
10. Knudson W., Loeser R.F. CD44 and integrin matrix receptors participate in cartilage homeostasis. *Cel Mol Life Sci*. 2002;59:36–44. DOI: 10.1007/s00018-002-8403-0
11. Smith M.M., Cake M.A., Ghosh P., et al. Significant synovial pathology in a meniscectomy model of osteoarthritis: modification by intra-articular hyaluronan therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(8):1172–1178. DOI: 10.1093/rheumatology/ken219
12. Bagga H., Burkhardt D., Sambrook P., March L. Long-term effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2006;33(5):946–950.
13. Хабаров В.Н., Бойков П.Я., Колосов В.А., Иванов П.Л. Гиалуронат в артрологии. Комплексы гиалуроновой кислоты с низкомолекулярными биорегуляторами — новая страница в лечении суставных патологий. Под общ. ред. Хабарова В.Н. М.: ООО «Авансд солюшнз», 2014. 208 с. [Khabarov V.N., Boikov P.Ya., Kolosov V.A., Ivanov P.L.; Khabarov V.N., editor. *Gialuronan v artrologii. Kompleksy gialuronovoi kisloty s nizkomolekulyarnymi bioregulyatorami — novaya stranitsa v lechenii sustavnykh patologii* [Hyaluronan in arthrology. Hyaluronic acid complexes with low molecular weight bioregulators — a new page in the treatment of articular pathologies]. Moscow: Advansed solyushnz; 2014. 208 p. (In Russ.)]. ISBN 978-5-906722-14-0
14. Waller K.A., Zhang L.X., Fleming B.C., Jay G.D. Preventing friction-induced chondrocyte apoptosis: comparison of human synovial fluid and hylan G-F 20. *J Rheumatol*. 2012;39(7):1473–1480. DOI: 10.3899/jrheum.111427. Epub 2012.
15. Homandberg G.A., Ummadi V., Kang H. The role of insulin-like growth factor-I in hyaluronan mediated repair of cultured cartilage explants. *Inflamm Res*. 2004;53(8):396–404. Epub 2004.
16. Campo G.M., Avenoso A., Nastasi G., et al. Hyaluronan reduces inflammation in experimental arthritis by modulating TLR-2 and TLR-4 cartilage expression. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812(9):1170–1181. DOI: 10.1016/j.bbdis.2011.06.006.
17. Петухов А.И., Корнилов Н.Н., Куляба Т.А. Инъекционные препараты гиалуроновой кислоты для лечения гонартроза с позиций доказательной медицины. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):239–248. [Petukhov A.I., Kornilov N.N., Kulyaba T.A. Injectable hyaluronic acid drugs for the treatment of knee osteoarthritis in the context of evidence-based medicine. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):239–248 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-239-248
18. Bannuru R.R., Vaysbrot E.E., Sullivan M.C., McAlindon T.E. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(5):593–599. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.10.002.
19. Colen S., van den Bekerom M.P., Mulier M., Haverkamp D. Hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis with emphasis on the efficacy of different products. *BioDrugs*. 2012 Aug 1;26(4):257–268. DOI: 10.2165/11632580-000000000-00000
20. Bruyere O., Burlet N., Delmas P.D., et al. Evaluation of symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis using the GRADE system. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:165. DOI: 10.1186/1471-2474-9-165
21. Divine J.G., Zazulak B.T., Hewett T.E. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res*. 2007;455:113–122.
22. Bannuru R.R., Natov N.S., Dasi U.R., et al. Therapeutic trajectory following intraarticular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis — meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(6):611–619. DOI: 10.1016/j.joca.2010.09.014. Epub 2011.
23. Jevsevar D., Donnelly P., Brown G.A., Cummins D.S. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of the Evidence. *J Bone Joint Surg Am*. 2015;97(24):2047–2060. DOI: 10.2106/JBJS.N.00743
24. Pai S.K., Allgar V., Giannoudis P.V. Are intra-articular injections of Hylan G-F 20 efficacious in painful osteoarthritis of the knee? A systematic review & meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2014;68(8):1041–1047. DOI: 10.1111/ijcp.12430. Epub 2014 May 5.
25. Kolasinski Sh.L., Neogi T., Hochberg M.C., et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care & Research*. 2020;72(2):149–162. DOI: 10.1002/acr.24131
26. Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E., et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2019. DOI: 10.1016/j.joca.2019.06.011
27. Turajane T., Tanavaree A., Labpiboonpong V., Maungsiri S. Outcomes of Intra-Articular Injection of Sodium Hyaluronate for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee. *J Med Assoc Thai*. 2007;90(9):1845–1852.
28. Куропаткин Г.В. Оценка применения Гиалана gF-20 у пациентов с остеоартрозом коленного сустава (предварительные результаты). Травматология и ортопедия России. 2016;22(3):79–87. [Kuropatkin G.V. Evaluation of safety and effectiveness of Hylan GF-20 in patients with knee osteoarthritis in real life practice: preliminary results]. *Травматология и ортопедия России = Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2016;22(3):79–87 (In Russ.)]. DOI: 10.21823/2311-2905-2016-22-3-79-87
29. Berenbaum F., Grifka J., Cazzaniga S., et al. A randomised, double-blind, controlled trial comparing two intraarticular hyaluronic acid preparations differing by their molecular weight in symptomatic knee osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012;71(9):1454–1460. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200972
30. Ризоева О.Р., Саидов Е.В., Махмудов Х.Р. Сравнительная клинико-лабораторная и инструментальная оценка эффективности моно- и комбинированной терапии терафлексом с остени-

- лом у больных первичным остеоартритом коленных суставов. Вестник Авиценны. 2019;21(4):610–617. [Rizoeva O.R., Saidov Yo.U., Makhmudov Kh.R. [Comparative clinical laboratory and instrumental assessment of effectiveness of mono- and combined therapy of Teraflex with Ostenile in patients with primary knee osteoarthritis]. Vestnik Avitsenny = Avicenna Bulletin. 2019;21(4):610-7. (In Russ.)]. DOI: 10.25005/2074-0581-2019-21-4-610-617
31. Ricci M., Micheloni G.M., Berti M., et al. Clinical comparison of oral administration and viscosupplementation of hyaluronic acid (HA) in early knee osteoarthritis. Musculoskeletal surgery. 2016;101(1):45–49. DOI: 10.1007/s12306-016-0428-x
 32. McElheny K., Toresdahl B., Ling D., et al. Comparative Effectiveness of Alternative Dosing Regimens of Hyaluronic Acid Injections for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. Sports Health: A Multidisciplinary Approach, 2019;11(5):461–466. DOI: 10.1177/1941738119861545
 33. Henrotin Y., Bannuru R., Malaise M., et al. Hyaluronan derivative HYMOVIS® increases cartilage volume and type ii collagen turnover in osteoarthritic knee: data from MOKHA study. BMC Musculoskeletal Disorders, 2019; 20(1). DOI: 10.1186/s12891-019-2667-0.
 34. Vannabouathong C., Bhandari M., Bedi A., et al. Nonoperative Treatments for Knee Osteoarthritis. Jbjs Reviews. 2018;6(7):e5. DOI: 10.2106/JB JS.RVW.17.00167

Бялик В. Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3745-0924>

Макаров М. А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-56267404>

Бялик Е. И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7938-1536>

Макаров С. А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8563-0631>

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

Нурмухаметов М. Р. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6847-6396>

Сравнение эффективности субакромиального введения обогащенной тромбоцитами плазмы и гиалуроновой кислоты при хронической боли в области плеча, вызванной поражением сухожилий мышц вращающей манжеты плеча, по данным 6-месячного открытого клинического исследования

В.А. Нестеренко*, А.Е. Каратеев, М.А. Макаров, Е.И. Бялик, С.А. Макаров, А.М. Лиля

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, д. 34а

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

Контакты:

В.А. Нестеренко
swimguy91@mail.ru

Contacts:

Vadim Nesterenko
swimguy91@mail.ru

Поступила 07.09.20

Локальные инъекции обогащенной тромбоцитами плазмы и гиалуроновой кислоты рассматриваются как эффективный метод лечения хронической боли в области плеча, связанной с поражением сухожилий мышц вращающей манжеты плеча.

Цель исследования — сравнить эффективность и безопасность локальной терапии обогащенной тромбоцитами плазмой и гиалуроновой кислотой у пациентов с хронической болью в области плеча, вызванной поражением сухожилий мышц вращающей манжеты плеча.

Материал и методы. В исследование были включены 100 пациентов (54% женщин и 46% мужчин, средний возраст $51,5 \pm 15,1$ года) с хронической болью в области плеча (сохраняющейся на протяжении ≥ 3 мес.), связанной с повреждением и тендинитом надостной, подостной, подлопаточной или малой круглой мышц, подтвержденными данными магнитно-резонансной томографии или ультразвукового исследования.

Пациенты были рандомизированы в две группы по 50 человек, в которых было проведено лечение обогащенной тромбоцитами плазмой (три инъекции с интервалом 7 дней) или ГЛК (две инъекции с интервалом 7 дней). Инъекции выполнялись под контролем УЗИ в субакромиальную сумку. Результаты исследования оценивались по динамике интенсивности боли (по визуальной аналоговой шкале, 100 мм) и функциональных нарушений (индексы ASES и CSS) через 1, 3 и 6 мес.

Результаты. На фоне использования обогащенной тромбоцитами плазмы и гиалуроновой кислоты отмечалось существенное улучшение состояния пациентов, при этом оба препарата показали примерно одинаковую эффективность. Выраженность боли по визуальной аналоговой шкале через 6 месяцев снизилась соответственно с $56,8 \pm 15,5$ и $57,6 \pm 17,8$ мм до $31,8 \pm 27,8$ и $30,2 \pm 26,3$ мм, ASES — с $55,8 \pm 15,9$ и $53,6 \pm 14,7$ до $74,6 \pm 22,4$ и $77,3 \pm 22,4$, CSS — с $59,2 \pm 14,4$ и $47,8 \pm 16,9$ до $69,9 \pm 17,3$ и $65,6 \pm 19,2$. Динамика всех указанных показателей по сравнению с исходным уровнем была статистически значимой ($p < 0,001$). Число больных с умеренной/слабой болью (< 40 мм визуальной аналоговой шкалы) через 6 мес. после введения обогащенной тромбоцитами плазмы и гиалуроновой кислоты составило 48 и 60%, нуждающихся в регулярном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов — 30 и 28% соответственно. По всем параметрам различие эффективности обогащенной тромбоцитами плазмы и гиалуроновой кислоты не было статистически значимым ($p > 0,05$). Эффективность обогащенной тромбоцитами плазмы и гиалуроновой кислоты (по динамике боли, ASES и CSS) была существенно выше у лиц моложе 45 лет в сравнении с пациентами более старшего возраста. Переносимость терапии была хорошей — после введения обогащенной тромбоцитами плазмы у 40% больных отмечалось кратковременное (3–4 дня) усиление боли, которое не требовало применения дополнительных анальгетиков или прерывания лечения. Серьезные неблагоприятные реакции при использовании обогащенной тромбоцитами плазмы и гиалуроновой кислоты не отмечались.

Заключение. Обогащенная тромбоцитами плазма и гиалуроновая кислота эффективны и безопасны при лечении хронической боли в области плеча, связанной с поражением сухожилий мышц вращающей манжеты плеча. Динамика интенсивности боли и функционального статуса после применения этих препаратов не различалась. Лечение обогащенной тромбоцитами плазмой и гиалуроновой кислотой более эффективно у лиц моложе 45 лет.

Ключевые слова: хроническая боль в области плеча, синдром сдавления ротаторов плеча, обогащенная тромбоцитами плазма, гиалуроновая кислота, субакромиальное введение, эффективность, безопасность

Для цитирования: Нестеренко В.А., Каратеев А.Е., Макаров М.А., Бялик Е.И., Макаров С.А., Лилля А. М. Сравнение эффективности субакромиального введения обогащенной тромбоцитами плазмы и гиалуроновой кислоты при хронической боли в области плеча, вызванной поражением сухожилий мышц вращающей манжеты плеча, по данным 6-месячного открытого клинического исследования. Научно-практическая ревматология. 2020;58(5):570–576.

COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF SUBACROMIAL ADMINISTRATION OF PLATELET-RICH PLASMA AND HYALURONIC ACID IN CHRONIC SHOULDER PAIN CAUSED BY DAMAGE TO THE TENDONS OF THE ROTATOR CUFF MUSCLES ACCORDING TO A 6-MONTH OPEN CLINICAL STUDY

Vadim A. Nesterenko, Andrey E. Karateev, Maxim A. Makarov, Evgeniy I. Byalik, Sergey A. Makarov, Alexander M. Lila

Local injections of platelet-rich plasma (PRP) and hyaluronic acid (HLA) are considered an effective method for treating chronic shoulder pain (CSP) associated with damage to the tendons of the rotator cuff muscles (RCM).

The aim of the study is to compare the effectiveness and safety of local therapy of PRP and HLA in patients with CSP caused by damage to the tendons of the RCM muscles.

Materials and methods. The study included 100 patients (54% women and 46% men, average age 51.5 ± 15.1 years) with CSP (persisting for ≥ 3 months) associated with damage and tendinitis of the supraspinatus, subacute, scapular or small round muscle, confirmed by magnetic resonance imaging or ultrasound (ultrasound). The patients were randomized into two groups of 50 people who were treated with PRP (three injections at 7-day intervals) or HLA (two injections at 7-day intervals). The injections were performed under ultrasound control in the subacromial SAC. The results of the study were evaluated by the dynamics of pain intensity (on a visual analog scale, up to 100 mm) and functional disorders (ASES and CSS indices) after 1, 3 and 6 months.

Results. Against the background of the use of PRP and HLA, there was a significant improvement in the condition of patients, while both drugs showed approximately the same effectiveness. The severity of VAS pain decreased from 56.8 ± 15 , respectively, after 6 months.5 and 57.6 ± 17.8 mm to 31.8 ± 27.8 and 30.2 ± 26.3 mm, ASES-c 55.8 ± 15.9 and 53.6 ± 14.7 to 74.6 ± 22.4 and 77.3 ± 22.4 , CSS-c 59.2 ± 14.4 and 47.8 ± 16.9 to 69.9 ± 17.3 and 65.6 ± 19.2 . The Dynamics of all these indicators in comparison with the baseline level was statistically significant ($p < 0.001$). Number of patients with moderate / mild pain (< 40 mm VAS) after 6 months. after the introduction of PRP and HLA was 48% and 60%, requiring regular NSAID intake 30% and 28%, respectively. In all parameters, the difference in the effectiveness of PRP and HLC was not statistically significant ($p > 0.05$). The effectiveness of PRP and HLA (in terms of pain dynamics, ASES, and CSS) was significantly higher in individuals younger than 45 years, compared to older patients. The tolerability of therapy was good – after the introduction of PRP, 40% of patients had a short-term (3–4 days) increase in pain, which did not require the use of additional analgesics or interruption of treatment. No serious adverse reactions were observed when using PRP and HLA.

Conclusion. OTP and GLA are effective and safe in the treatment of CSP associated with damage to the tendons of the RCM muscles. The dynamics of pain intensity and functional status after the use of these drugs did not differ. Treatment of PRP and HLA is more effective in people younger than 45 years.

Keywords: chronic shoulder pain, shoulder rotator compression syndrome, platelet-rich plasma, hyaluronic acid, subacromial administration, efficacy, safety.

For citation: Nesterenko V.A., Karateev A.E., Makarov M.A., Byalik E.I., Makarov S.A., Lila A.M. Comparison of the effectiveness of subacromial administration of platelet-rich plasma and hyaluronic acid in chronic shoulder pain caused by damage to the tendons of the rotator cuff muscles according to a 6-month open clinical study. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice 2020;58(5):570–576 (In Russ.)

doi: 10.47360/1995-4484-2020-570-576

Хроническая боль в области плеча (ХБОП) – распространенная патология скелетно-мышечной системы, с которой связаны значительное снижение качества жизни, ограничение профессиональной и повседневной деятельности, а также социальной активности людей преимущественно трудоспособного возраста [1–3]. Согласно результатам анализа 19 исследований, заболеваемость ХБОП колеблется в различных возрастных группах от 0,9 до 2,5%, а ее распространенность варьирует от 4,7 до 46,7% в течение года и от 6,7 до 66,7% в течение жизни [4]. В целом боль в плече является одной из ведущих причин обращения к врачу из-за патологии скелетно-мышечной системы, занимая по частоте третье место после боли в спине и остеоартрита (ОА) крупных суставов [5]. Например, по данным голландских исследователей, в течение года частота визитов к врачу в связи с ХБОП составляет от 41,2 до 48,4 на 1000 человеко-лет [6].

В ходе российского исследования ЭНТРОПИЯ было показано, что лица с патологией околоуставных мягких тканей (ПОМТ) составляли 15,8% от общего потока пациентов на амбулаторном приеме травматологов, занимая по частоте обращений третье место после травм (37,2%) и ОА (20,6%). При этом патология области плеча составила 16,4% среди всех локализаций ПОМТ [7].

Основной причиной ХБОП является травматическое повреждение сухожилий мышц вращающей манжеты плеча (ВМП), которое наиболее часто возникает в рамках синдрома сдавления ротаторов плеча (ССРП), а также сухожилия длинной головки бицепса, с последующим развитием воспалительных и дегенеративных изменений. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) или

ультразвукового исследования (УЗИ) признаки тендинита сухожилий мышц ВМП определяются у 70–90% пациентов с ХБОП [1, 2, 8, 9].

Учитывая распространенность и социальную значимость данной патологии, внедрение в клиническую практику новых и совершенствование уже существующих методов ее лечения относятся к числу важных и актуальных проблем современной медицины.

В последние годы среди методов терапии ХБОП, вызванной повреждением и воспалительно-дегенеративными изменениями связочного аппарата ВМП, важное место заняли локальные инъекции препаратов гиалуроновой кислоты (ГлК) и аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) [1, 2, 10]. Механизм действия этих средств различен, но имеет общее направление – стимуляцию естественных восстановительных процессов в пораженных структурах скелетно-мышечной системы. ГлК улучшает вязко-эластические свойства волокон сухожилия и повышает их устойчивость к механическому стрессу. Кроме этого, ГлК стимулирует синтез эндогенного гиалуроната, восстанавливая межклеточный матрикс перитендиального пространства и способствуя репарации поврежденной ткани [11]. ОТП – богатый источник эндогенных факторов роста, которые содержатся в тромбоцитах и выделяются при их агрегации и разрушении. Хотя механизм действия ОТП изучен недостаточно, считается, что ее эффект может быть связан с ускорением пролиферации и дифференцировки стволовых клеток, что также обеспечивает восстановление поврежденного сухожилия мышц ВМП [12, 13].

Проведена серия рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) и наблюдательных клинических

исследований, в которых оценивалась эффективность ГЛК и ОТП при ХБОП, вызванной ССРП. В целом они демонстрируют значимое (в сравнении с использованием плацебо) уменьшение боли и улучшение функции после курсового применения ГЛК и ОТП, особенно при длительном наблюдении (≥ 6 мес.) [14, 15]. В то же время имеются лишь единичные работы, в которых сравнивался терапевтический потенциал этих препаратов при данной патологии [16].

Цель исследования: сравнить эффективность и безопасность субакромиального введения ОТП и ГЛК при лечении ХБОП, вызванной ССРП.

Материал и методы

Исследуемую группу составили 100 пациентов (46% мужчин и 54% женщин, средний возраст $51,5 \pm 15,1$ года) с ХБОП. Критериями включения были:

- возраст ≥ 18 лет;
- умеренная или выраженная боль в области плеча (≥ 40 мм по 100-мм визуальной аналоговой шкале, ВАШ);
- положительный тест Нира;
- сохранение боли в области плеча ≥ 3 месяцев;
- признаки тендинита и/или дегенеративных изменений сухожилий мышц ВМП (надостной, подостной, подлопаточной и малой круглой), выявленные с помощью УЗИ или МРТ;

• недостаточный эффект проводимой ранее терапии, включая локальные инъекции глюкокортикоидов, прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Критериями исключения были наличие системных иммуновоспалительных ревматических заболеваний, при которых отмечается поражение плечевого сустава (ревматоидный артрит, спондилоартриты и др.), наличие противопоказаний для локального введения препарата ГЛК и ОТП, наличие серьезных функциональных нарушений или коморбидных заболеваний, препятствующих контрольным визитам.

Характеристика исследуемой группы представлена в таблице 1. Соотношение мужчин и женщин было примерно одинаковым, в основном преобладали лица среднего и пожилого возраста (пациенты младше 45 лет составили около трети всей группы) с преимущественным

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ($n=100$)

Параметры	Значения
Пол, женщины/мужчины, %	54,0/46,0
Возраст, лет ($M \pm \sigma$)	$51,5 \pm 15,1$
Число лиц моложе 45 лет, %	34,0
Число лиц в возрасте 65 лет и старше, %	23,0
Индекс массы тела (ИМТ), $\text{кг}/\text{м}^2$ ($M \pm \sigma$)	$26,1 \pm 5,1$
Длительность болезни, мес., Ме [25; 75 перцентиль]	8 [5; 24]
Патология мышц ВМП (данные УЗИ, МРТ), %:	
Тендинит надостной мышцы	73,0
Тендинит других мышц ВМП	27,0
Признаки повреждения сухожилия надостной мышцы	8,0
Признаки повреждения сухожилий других мышц ВМП	11,0
Признаки ОА плечевого сустава, %	22,0
Признаки ОА акромиально-ключичного сустава, %	14,0
Выраженность боли, мм по ВАШ ($M \pm \sigma$)	$56,8 \pm 16,2$
Индекс ASES ($M \pm \sigma$)	$54,7 \pm 14,4$
Индекс CSS ($M \pm \sigma$)	$53,5 \pm 16,7$

поражением надостной мышцы. Около 20% больных также имели признаки ОА плечевого (гленоумерального) и акромиально-ключичного суставов.

Терапия

В соответствии с планом исследования 50 больных получали ОТП, 50 — ГЛК. Рандомизация достигалась последовательным через одного включением пациентов в исследуемые группы. По основным демографическим и клиническим параметрам группы больных, получавших различные препараты, не различались, за исключением более молодого возраста пациентов и более высокого исходного значения индекса CSS в группе ОТП в сравнении с группой ГЛК. Средние значения этих показателей составляли $48,2 \pm 13,6$ и $54,9 \pm 15,9$ года ($p=0,02$), $59,2 \pm 14,4$ и $47,8 \pm 16,9$ ($p=0,004$) соответственно.

Препарат ОТП изготавливался непосредственно перед введением из аутологичной крови пациента. Процедура получения биологического материала и подготовки препарата была регламентирована компанией-производителем системы для ОТП. Забор крови в количестве 15 мл проводился из вены в специальный двойной шприц-пробирку. Шприц-пробирка помещался в аппарат для центрифугирования, которое проводилось со скоростью 1,5 тыс. оборотов/мин в течение 5 минут. Центрифугирование позволяло разделить цельную кровь на три фракции: нижнюю, состоящую преимущественно из эритроцитов, промежуточную, представленную лейкоцитами, и верхнюю, представляющую собой слой плазмы с содержанием тромбоцитов в диапазоне от 500 до 1700 тыс. в 1 мкл. Вторым шприцем производился забор слоя плазмы с тромбоцитами. Вся процедура осуществлялась в рамках закрытого цикла при строгом соблюдении правил асептики, что исключало контакт с внешней средой и контаминацию ОТП микроорганизмами. Препарат ОТП под УЗИ-контролем вводился в область субакромиальной сумки. Кратность введения ОТП составляла 3 инъекции с интервалом 7 дней. В соответствии с рекомендациями по использованию ОТП на период лечения в течение первого месяца пациентам рекомендовалось воздерживаться от приема НПВП, поскольку действие последних способно снизить влияние факторов роста и замедлить темпы регенерации поврежденной ткани сухожилия.

Препарат ГЛК для локального введения представлял собой 2%-ный раствор (2 мл, 40 мг) нативной ГЛК, полученной методом бактериальной ферментации (Ост® Тендон). Данный препарат выпускается в виде готового заполненного шприца для инъекций и имеет официальное разрешение для локального введения в область поврежденного сухожилия. В соответствии с инструкцией фирмы-производителя ГЛК вводилась под контролем УЗИ в область субакромиальной сумки дважды на курс с интервалом в 1 неделю.

Результат лечения оценивался через 1, 3 и 6 месяцев после курса субакромиальных инъекций. Критерием эффективности было уменьшение интенсивности боли (по ВАШ), а также динамика функциональных показателей по опросникам ASES (American Shoulder and Elbow Surgeons Assessment, американская хирургическая система оценки плеча и локтя) и CSS (Constant Shoulder Score, плечевой счет констант).

Для оценки безопасности терапии проводился анализ всех неблагоприятных реакций (НР), которые возникали

во время проведения терапевтических процедур и в течение последующих 6 мес. наблюдения.

Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании. Полученные данные заносились в специальную исследовательскую карту, которая заполнялась по результатам каждого законченного случая с использованием сведений, отмеченных врачом в амбулаторной карте/истории болезни.

Информация из исследовательских карт стала основой для формирования единой компьютерной базы данных и проведения дальнейшего статистического анализа. Для математической обработки данных была использована программа Statistica 12.0. Количественные показатели были представлены в виде $M \pm \sigma$, при отсутствии нормального распределения признака — в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей, качественные параметры — в виде процентного отношения. При сравнении количественных значений использован критерий Уилкоксона для связанных выборок, критерий Манна — Уитни для независимых выборок, качественных параметров — точный тест Фишера. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Все больные успешно прошли курс инъекционной терапии (как ОТП, так ГЛК) и 6-месячный период наблюдения. Случаев прерывания лечения из-за плохой переносимости препаратов, а также выпадения из-под наблюдения отмечено не было.

Уже через 1 месяц после курса инъекций ОТП и ГЛК наблюдалось статистически значимое уменьшение боли по ВАШ и улучшение функционального статуса по опросникам ASES и CSS ($p < 0,05$). В дальнейшем достигнутый эффект постепенно нарастал (рис. 1–3). При этом значимых различий по динамике боли и функционального статуса в группах ОТП и ГЛК не отмечалось.

Суммарно хороший эффект лечения через 6 мес. наблюдался примерно у половины больных. Так, число пациентов с умеренной/слабой болью (<40 мм по ВАШ) в группах ОТП и ГЛК через 1 мес. составило 30 и 40% ($p=0,147$), через 3 мес. — 48 и 68% ($p=0,042$), через 6 мес. — 48 и 60% ($p=0,228$) соответственно. Число пациентов, у которых на фоне терапии удалось добиться полного или почти полного купирования боли, составило 10 и 4% ($p=0,239$), 22 и 16% ($p=0,101$), 28 и 18% соответственно ($p=0,234$). Можно видеть, что через 3 мес. значительно большее число пациентов, получавших ГЛК, отметили снижение боли до уровня умеренной или слабой; при этом на всех сроках наблюдения отмечалась тенденция к большей частоте полного или почти полного купирования боли в группе ОТП.

Терапия ОТП и ГЛК позволила существенно снизить потребность в регулярном использовании НПВП начиная с первого месяца после курса инъекций (рис. 4). При этом не было отмечено статистически значимого различия в использовании НПВП у больных, получавших ОТП и ГЛК.

Учитывая, что исходно между группами больных, получавших ОТП и ГЛК, было значимое различие по возрасту, мы провели дополнительную оценку влияния этого фактора на результаты терапии (табл. 2). В целом у пациентов моложе 45 лет результат лечения по всем параметрам был лучше, чем у лиц более старшего возраста. Динамика боли в этих возрастных группах значимо различалась начиная с третьего, изменение индексов ASES и CSS — с первого

Таблица 2. Динамика выраженности боли по ВАШ и функциональных показателей (ASES и CSS) в общей группе больных, получавших ОТП или ГЛК, в зависимости от возраста, $M \pm \sigma$

Параметры		Возраст	
		<45 лет	≥45 лет
Боль, мм по ВАШ	Исходно	53,82±11,81	58,33±17,93
	1 мес.	36,76±22,5	43,33±23,29
	3 мес.	23,82±23,99*	36,36±24,65*
	6 мес.	22,35±26,6*	35,45±26,20*
ASES	Исходно	59,35±12,82	52,33±14,62
	1 мес.	73,02±18,20*	64,22±20,20*
	3 мес.	81,91±18,66*	70,26±20,88*
	6 мес.	83,26±20,28*	72,11±22,57*
CSS	Исходно	61,86±14,44*	49,18±16,16*
	1 мес.	66,94±15,32*	57,15±15,68*
	3 мес.	74,07±16,39*	61,56±16,68*
	6 мес.	76,32±16,0*	76,32±18,08*

* Значимое различие между группами ($p < 0,05$).

Таблица 3. Динамика выраженности боли (мм по ВАШ) у больных, получавших ОТП и ГЛК, в зависимости от возраста [Me, 25; 75 перцентиль]

	Возраст <45 лет			Возраст ≥45 лет		
	ОТП	ГЛК	p	ОТП	ГЛК	p
Исходно	50	50	0.619	50	50	0.638
	[40; 60]	[42.5; 60]		[40; 70]	[40; 70]	
1 мес.	40	35	0.377	50	40	0.251
	[20; 60]	[12.5; 50]		[32.5; 60]	[20; 50]	
3 мес.	25	10	0.148	50	30	0.353
	[0; 50]	[0; 20]		[20; 50]	[17.5; 42.5]	
6 мес.	10	10	0.508	40	30	0.592
	[0; 50]	[0; 42.5]		[10; 50]	[10; 50]	

месяца наблюдения. Статистически значимых различий динамики боли, ASES и CSS на фоне лечения ОТП и ГЛК у лиц младше 45 лет и пациентов более старшего возраста не выявлено (табл. 3).

За период наблюдения не отмечалось развития серьезных НР, потребовавших отмены терапии или специального лечения. У 40% пациентов в первые 3–4 дня после инъекций ОТП наблюдалось умеренное усиление боли в области плечевого сустава, не потребовавшее, однако, назначения анальгетиков. В группе больных, получавших ГЛК, не было ни одного случая локальных или системных НР.

Обсуждение

В настоящем исследовании применение ОТП и ГЛК позволило добиться существенного улучшения при ХБОП, связанной с ССРП. Оба препарата обеспечивали значимое уменьшение интенсивности боли по ВАШ и функциональных нарушений по опросникам ASES и CSS, причем выраженность терапевтического результата нарастала со временем и была максимальной через 6 мес. после курса лечения. Хороший «ответ» на терапию — уменьшение боли до уровня слабой/умеренной (менее 40 мм по ВАШ) был отмечен примерно у половины больных.

Мы не выявили существенных различий эффективности ОТП и ГЛК. В целом результаты применения этих

препаратов были сопоставимы, за исключением значимо большего числа больных с умеренной/слабой болью на 3-м месяце наблюдения в группе ГлК. При этом на всех сроках наблюдения число пациентов с полным или практически

полным купированием боли оказалось несколько выше (не достоверно) в группе ОТП.

Необходимо также отметить существенное снижение потребности в НПВП, которое было достигнуто при использовании как ОТП, так и ГлК, что косвенно подтверждает существенное улучшение состояния большинства пациентов.

Очень важно, что больные хорошо переносили введение ОТП и ГлК и оно не сопровождалось развитием серьезных НР. Кратковременное усиление боли при использовании ОТП является хорошо известным и закономерным явлением, отражающим стимулирующее действие факторов роста. Пациенты были предупреждены об этой НР и перенесли ее совершенно спокойно, тем более что болевые ощущения в этот период носили умеренный характер и быстро прекратились.

Полученные нами данные в целом соответствуют результатам работ зарубежных ученых. Так, М. Lin и соавт. [14] провели метаанализ 5 РКИ ($n=283$), в которых лечебное действие ОТП сравнивалось с плацебо (локальное введение физиологического раствора (ФР)), отсутствием лечения и физиотерапией. В трех исследованиях анальгетическое действие активной терапии было более выраженным через 12 нед. в сравнении с контролем, однако суммарное отличие было статистически незначимым — стандартизованное различие средних (СРС) 0,25 (95% доверительный интервал, ДИ $-0,04-0,53$, $p=0,09$). Однако через 24 нед. ОТП обеспечивало значимое преимущество: СРС 0,42 (95% ДИ $0,12-0,72$, $p=0,006$). В 4-х исследованиях ОТП также демонстрировала несколько большее улучшение функции через 24 нед. — суммарно СРС 1,2 ($-0,2-2,6$), однако эти различия не достигали статистической значимости $p=0,09$.

Успешный опыт применения ОТП при ССРП подтверждает обзор и метаанализ 18 исследований ($n=1116$), подготовленный Х. Chen и соавт. [17]. Полученные данные показали, что применение ОТП может существенно уменьшать боль, улучшать функцию и предупреждать рецидивы заболевания, особенно при длительном сроке наблюдения. В то же время авторы отмечают большую гетерогенность методик терапии ОТП и дизайна исследований, что существенно затрудняет суммарный анализ полученных данных и возможность сформулировать

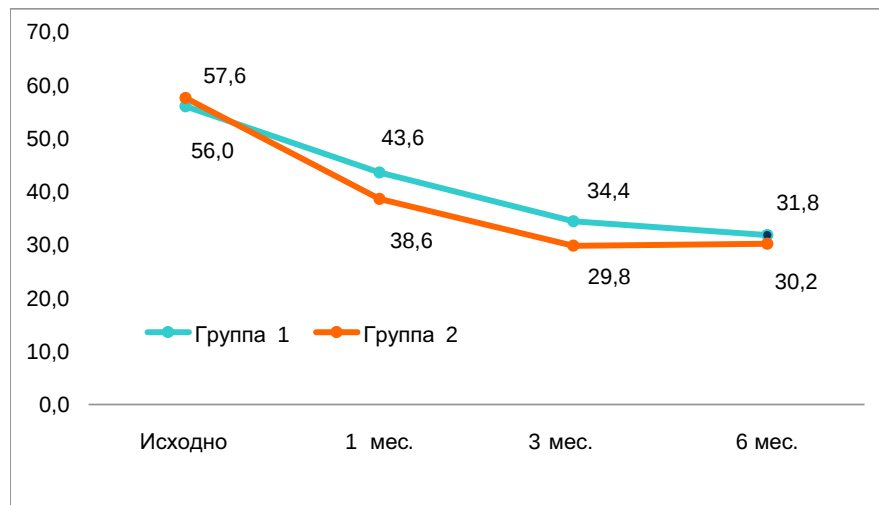


Рис. 1. Динамика интенсивности боли (мм по ВАШ) на фоне терапии ОТП (группа 1) и ГлК (группа 2)

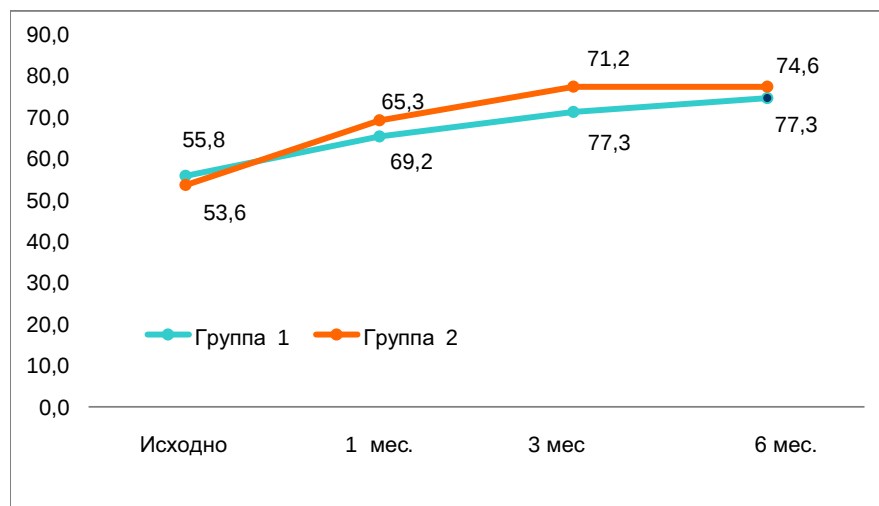


Рис. 2. Динамика индекса ASES на фоне терапии ОТП (группа 1) и ГлК (группа 2)

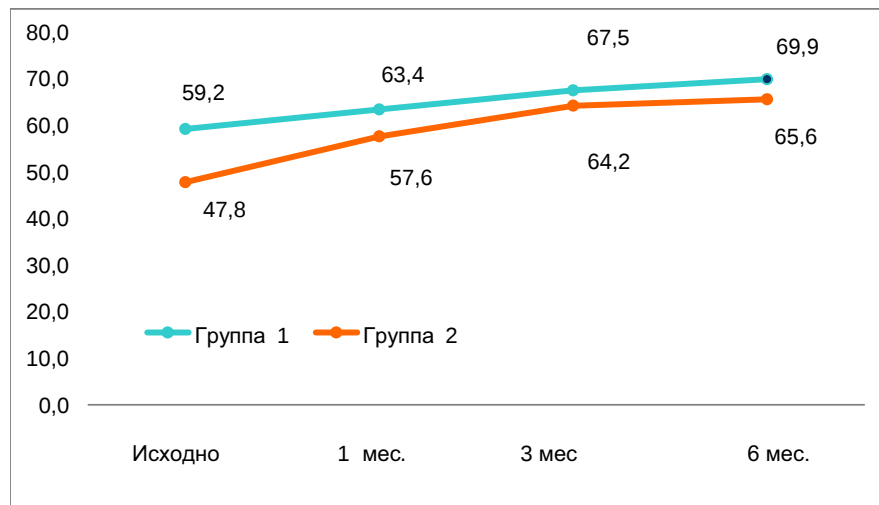


Рис. 3. Динамика индекса CSS на фоне терапии ОТП (группа 1) и ГлК (группа 2)

четкие выводы о клинической значимости этого препарата.

В качестве примера можно привести работу D. Rha и соавт. [18], которые сравнили действие ОТП и плацебо (инъекция без введения препарата) у 40 больных ССРП. Через 6 мес. динамика индекса SPDI (Shoulder Pain and Disability Index) в группе ОТП была существенно лучше, чем в контроле — его значение составило в среднем $17,7 \pm 3,7$ и $29,5 \pm 3,8$ соответственно ($p < 0,05$).

В то же время имеются работы, в которых эффективность ОТП при ССРП не была доказана. В качестве примера можно привести РКИ A. Schwitzgubel и соавт. [19], которые сравнили действие ОТП и плацебо (ФР) у 80 больных с подтвержденным при МРТ поражением сухожилия надостной мышцы. Хотя улучшение после введения ОТП было несколько больше, чем в группе плацебо, различие не достигло статистической значимости. Так, динамика боли по ВАШ через 7 мес. составила в среднем $-2,3 \pm 3,0$ и $-2,0 \pm 3,0$ см ($p = 0,586$), через 12 мес. — $-3,3 \pm 2,6$ и $-2,3 \pm 3,2$ см ($p = 0,087$) соответственно. Не было и статистически значимых различий динамики функциональных нарушений.

Имеется также доказательная база эффективности ГЛК при ССРП. L. Osti и соавт. [15], провели метаанализ 7 РКИ ($n = 1102$). Было показано, что ГЛК превосходит по своему действию плацебо и неинъекционные методы лечения, обеспечивая статистически значимое улучшение на длительных сроках наблюдения (6 и 12 мес.).

Y. Huang и соавт. [20] оценили результаты применения ГЛК у 18 пациентов с гемиплегией, у которых развилась ХБОП, вызванная поражением сухожилий мышц ротаторов. В контрольную группу вошли 9 больных, получивших инъекции ФР. Через 12 нед. значимое снижение боли наблюдалось у пациентов, получавших ГЛК, но не в группе контроля. Медиана боли уменьшилась с 4,0 до 2,5 см ($p = 0,042$) и с 4,0 до 3,0 см ($p = 0,202$) соответственно. Близкие данные были получены A. Moghtaderi и соавт. [21], которые провели курс лечения ГЛК или ФР 40 больным ССРП. Через 3 нед. у пациентов, получавших активную терапию, интенсивность боли по ВАШ составила в среднем $3,1 \pm 2,4$ см, в группе плацебо — $6,8 \pm 1,9$ см ($p = 0,001$), а индекс CSS через 12 нед. — $70,4 \pm 16,9$ и $50,7 \pm 13,2$ соответственно ($p < 0,001$).

Нам удалось найти лишь одно исследование, в котором сравнивалась эффективность ОТП и ГЛК при ХБОП, связанной с ССРП. Это РКИ, выполненное Y. Cai и соавт. [16], в ходе которого оценивалось лечебное действие ОТП, ГЛК, комбинации ОТП и ГЛК и плацебо (ФР) у 184 больных ССРП. Активная терапия была достоверно более эффективна, чем плацебо, — интенсивность боли составила через 3 мес. 4,62, 4,02, 3,69 и 5,3 см; через 6 мес. — 2,82, 3,45, 2,35, 5,85 см; через 12 мес. — 1,98, 2,89, 1,25, 6,87 см соответственно ($p < 0,05$). Аналогичный результат был отмечен при оценке ASES и CSS. ОТП

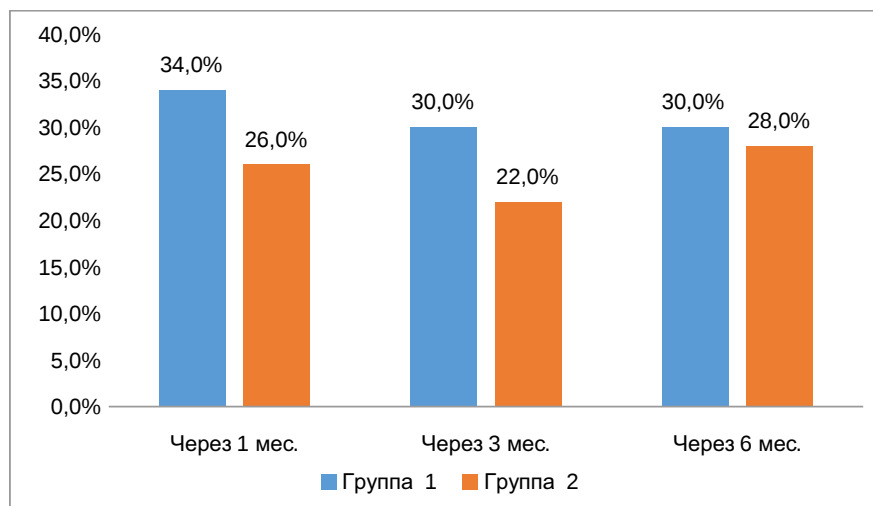


Рис. 4. Потребность в НПВП на фоне терапии ОТП (группа 1) и ГЛК (группа 2)

и комбинация ГЛК и ОТП были несколько эффективнее, чем монотерапия ГЛК, однако эти различия не достигали статистической значимости.

Следует отметить, что все исследователи отмечают хорошую переносимость ОТП и ГЛК у пациентов с ХБОП и низкую частоту НР при использовании этих препаратов, сопоставимую с соответствующим показателем для плацебо [14, 15].

Мы наблюдали зависимость эффекта ОТП и ГЛК от возраста пациентов. По динамике интенсивности боли, индексов ASES и CSS результаты были значимо лучше у лиц моложе 45 лет. Эта закономерность отмечалась при использовании как ОТП, так и ГЛК. Можно предположить, что относительно молодые пациенты имеют более высокий регенеративный потенциал, чем люди старшего возраста [22, 23]. Поэтому применение ОТП и ГЛК, стимулирующих восстановительные процессы в поврежденных сухожилиях мышц, обеспечивает более быстрое и значимое улучшение состояния при ССРП у молодых пациентов.

Таким образом, субакромиальное введение препаратов ОТП и ГЛК может считаться эффективным и безопасным методом лечения ХБОП, связанной с ССРП. Оба этих средства оказывают сопоставимое терапевтическое действие, снижая интенсивность боли и улучшая функцию плечевого сустава. Эффективность ОТП и ГЛК существенно выше у лиц моложе 45 лет, поэтому использование данных препаратов более перспективно при относительно небольшой давности заболевания у молодых пациентов.

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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Micallef J., Pandya J., Low A.K. Management of rotator cuff tears in the elderly population. *Maturitas*. 2019;123:9–14. DOI: 10.1016/j.maturitas.2019.01.0
- Ramme A.J., Robbins C.B., Patel K.A., Carpenter J.E., Bedi A., Gagnier J.J., Miller B.S. Surgical Versus Nonsurgical Management of Rotator Cuff Tears: A Matched-Pair Analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2019;101(19):1775–1782. DOI: 10.2106/JBJS.18.01473
- Page M.J., O'Connor D.A., Malek M., Haas R., Beaton D., Huang H., et al. Patients' experience of shoulder disorders: a systematic review of qualitative studies for the OMERACT Shoulder Core Domain Set. *Rheumatology (Oxford)*. 2019. PII: kez046. DOI: 10.1093/rheumatology/kez046
- Luime J.J., Koes B.W., Hendriksen I.J., Burdorf A., Verhagen A.P., Miedema H.S., Verhaar J.A. Prevalence and incidence of shoulder pain in the general population; a systematic review. *Scand J Rheumatol*. 2004;33(2):73–81. DOI: 10.1080/03009740310004667
- Dougados M., Le Henaff A., Logeart I., Ravaud P. Short-term efficacy of rofecoxib and diclofenac in acute shoulder pain: a placebo-controlled randomized trial. *PLoS Clin Trials*. 2007;2(3):e9. DOI: 10.1371/journal.pctr.0020009
- Greving K., Dorrestijn O., Winters J.C., Groenhouf F., van der Meer K., Stevens M., Dierckx R.L. Incidence, prevalence, and consultation rates of shoulder complaints in general practice. *Scand J Rheumatol*. 2012;41(2):150–155. DOI: 10.3109/03009742.2011.605390
- Каратеев А.Е., Лиля А.М., Загородный Н.В., Погожева Е.Ю. Поражение околосуставных мягких тканей в реальной клинической практике: частота, характер, эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов. *Терапевтический архив*. 2019;91(12):21–28. [Karateev A.E., Lila A.M., Zagorodny N.V., Pogozheva E. Yu. Lesion of periarthritic soft tissues in real clinical practice: frequency, nature, effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2019;91(12):21–28. (In Russ.)] DOI: 10.26442/00403660.2019.12.000377
- Chang R.F., Lee C.C., Lo C.M. Quantitative diagnosis of rotator cuff tears based on sonographic pattern recognition. *PLoS One*. 2019;14(2):e0212741. DOI: 10.1371/journal.pone.0212741
- Lewis J. Rotator cuff related shoulder pain: Assessment, management and uncertainties. *Man Ther*. 2016;23:57–68. DOI: 10.1016/j.math.2016.03.009
- Lin K.M., Wang D., Dines J.S. Injection Therapies for Rotator Cuff Disease. *Orthop Clin North Am*. 2018;49(2):231–239. DOI: 10.1016/j.ocln.2017.11.010
- Moraes V.Y., Lenza M., Tamaoki M.J., Faloppa F., Belloti J.C. Platelet-rich therapies for musculoskeletal soft tissue injuries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4):CD010071. DOI: 10.1002/14651858.CD010071.pub3
- Gallorini M., Berardi A.C., Berardocco M., Gissi C., Maffulli N., Cataldi A., Oliva F. Hyaluronic acid increases tendon derived cell viability and proliferation in vitro: comparative study of two different hyaluronic acid preparations by molecular weight. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2017;7(2):208–214. DOI: 10.11138/mltj/2017.7.2.208
- Osti L., Berardocco M., di Giacomo V., Di Bernardo G., Oliva F., Berardi A.C. Hyaluronic acid increases tendon derived cell viability and collagen type I expression in vitro: Comparative study of four different Hyaluronic acid preparations by molecular weight. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:284. DOI: 10.1186/s12891-015-0735-7
- Lin M.T., Wei K.C., Wu C.H. Effectiveness of Platelet-Rich Plasma Injection in Rotator Cuff Tendinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(4). PII: E189. DOI: 10.3390/diagnostics10040189
- Osti L., Buda M., Buono A.D., Osti R., Massari L. Clinical evidence in the treatment of rotator cuff tears with hyaluronic acid. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2016;5(4):270–275. DOI: 10.11138/mltj/2015.5.4.270
- Cai Y.U., Sun Z., Liao B., Song Z., Xiao T., Zhu P. Sodium Hyaluronate and Platelet-Rich Plasma for Partial-Thickness Rotator Cuff Tears. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(2):227–233. DOI: 10.1249/MSS.0000000000001781
- Chen X., Jones I.A., Togashi R., Park C., Vangsness C.T. Jr. Use of Platelet-Rich Plasma for the Improvement of Pain and Function in Rotator Cuff Tears: A Systematic Review and Meta-analysis With Bias Assessment. *Am J Sports Med*. 2019;363546519881423. DOI: 10.1177/0363546519881423
- Rha D.W., Park G.Y., Kim Y.K., Kim M.T., Lee S.C. Comparison of the therapeutic effects of ultrasound-guided platelet-rich plasma injection and dry needling in rotator cuff disease: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2013;27(2):113–122. DOI: 10.1177/0269215512448388
- Schwitzgubel A.J., Kolo F.C., Tirefort J., Kourhani A., Nowak A., Gremeaux V., et al. Efficacy of Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Interstitial Supraspinatus Tears: A Double-Blinded, Randomized Controlled Trial. *Am J Sports Med*. 2019;47(8):1885–1892. DOI: 10.1177/0363546519851097
- Huang Y.C., Leong C.P., Tso H.H., Chen M.J., Liaw M.Y., Hsieh H.C., et al. The long-term effects of hyaluronic acid on hemiplegic shoulder pain and injury in stroke patients: A randomized controlled study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(35):e12078. DOI: 10.1097/MD.00000000000012078
- Moghtaderi A., Sajadiyeh S., Khosrawi S., Dehghan F., Bateni V. Effect of subacromial sodium hyaluronate injection on rotator cuff disease: A double-blind placebo-controlled clinical trial. *Adv Biomed Res*. 2013;2:89. DOI: 10.4103/2277-9175.122517
- Cheng M., Johnson V.M., Murray M.M. Effects of age and platelet-rich plasma on ACL cell viability and collagen gene expression. *J Orthop Res*. 2012;30(1):79–85. DOI: 10.1002/jor.21496
- Gabusi E., Paolella F., Manferdini C., Gambari L., Schiavina A., Lisignoli G. Age-independent effects of hyaluronan amide derivative and growth hormone on human osteoarthritic chondrocytes. *Connect Tissue Res*. 2015;56(6):440–451. DOI: 10.3109/03008207.2015.1047928

Нестеренко В.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7179-817>

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

Макаров М.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5626740>

Бялик Е.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7938-153>

Макаров С.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8563-063>

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

Тезисы V Евразийского Конгресса ревматологов

Москва 24–26 сентября 2020

ВЗАИМОСВЯЗЬ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОГРЕССИРОВАНИЯ И МРТ-ИЗМЕНЕНИЙ В ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВАХ У ПАЦИЕНТОВ С АКСИАЛЬНЫМ СПОНДИЛОАРТРИТОМ

Агафонова Е. М., Эрдес Ш., Смирнов А. В.
ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой»

Введение/цель

Цель: оценить взаимосвязь рентгенологического прогрессирования с данными МРТ исследования ТБС у пациентов с аксиальным спондилоартритом (аксСпА) в течение двухлетнего наблюдения.

Материал и методы

Были проанализированы 77 пациентов с аксСпА (ASAS критерии 2009) (23 женщины и 54 мужчины), наблюдавшихся не менее 2 лет. Через 2 года пациенты повторно прошли полное клинико-лабораторное и инструментальное обследование (МРТ и рентгенография ТБС). Их средний возраст составил $30,8 \pm 7,7$ года при средней длительности болезни $74,0 \pm 90,3$ мес. Позитивными по HLA-B27 были 72 (94%) больных. У всех пациентов оценивался индекс BASRIhip для каждого ТБС. Медианы значений лабораторных показателей воспаления СОЭ и СРБ исходно были высокими (20,0 мм/ч и 14,5 мг/л соответственно), однако спустя 2 года показатели снизились, в том числе СОЭ до 8,0 мм/ч, а СРБ до 5,0 мг/л ($p < 0,05$). Медиана значений индекса BASDAI также снизилась за 2 года активного наблюдения с 4,5 до 2,2 ($p < 0,05$). Значение индекса ASDAS СРБ было высоким и соответствовало $3,1 \pm 1,1$, которое через 2 года тоже снизилось до $1,94 \pm 1,0$ ($p < 0,05$). Боль в ТБС выявлялась у 58 из 77 пациентов (75,0%) на момент включения, а через два года у 30 (39%) ($p < 0,05$). Что касается других клинических проявлений заболевания, то на момент включения в исследование среди 77 больных 74 имели периферические артриты, а через 2 года – только около 39% ($p < 0,05$). Функциональный индекс больных (BASFI) исходно равнялся 3,3, а спустя 2 года снизился до 1,3 ($p < 0,05$).

Результаты/обсуждение

При включении в исследование у 59 пациентов рентгенологические изменения в ТБС отсутствовали (BASRIhip < 2). Через 2 года после начала наблюдения количество пациентов с рентгенологическими изменениями в ТБС составило 48 (62%). Исходно синовит по данным МРТ был выявлен у 75 (97%), а остеоит у 22 (29%), хронические изменения имелись у 2 (3%) пациентов. Через 2 года синовит сохранялся у 49 (64%) ($p < 0,05$), остеоит у 16 (21%) ($p > 0,005$) больных, а хронические изменения были выявлены у 29 (38%), и из них у 23 (79%) пациентов помимо хронических признаков имелись и активные воспалительные изменения (ВИ). У 25 (32%) пациентов МРТ признаки активного воспаления были купированы, а у двух (13,3%) из них выявлены хронические изменения. Для оценки связи рентгенологического прогрессирования с МРТ признаками воспаления заболевания пациенты были разделены на две

группы ($\Delta \text{BASRIhip} = 0$ и $\Delta \text{BASRIhip} > 0$). В группу с $\Delta \text{BASRIhip} = 0$ были включены 33 пациента (22 мужчины и 11 женщин), а в группу с $\Delta \text{BASRIhip} > 0$ вошли 44 (31 мужчина и 13 женщин) ($p > 0,05$). По клиническим параметрам, таким как длительность заболевания, возраст пациентов, BASDAI, ASDAS сРБ, BASFI, СОЭ и СРБ, группы между собой не различались ($p > 0,05$). По МРТ признакам воспаления группы (остеоит, синовит) также не различались, однако у пациентов с $\Delta \text{BASRIhip} > 0$ достоверно чаще выявлялись хронические изменения в ТБС.

Выводы/заключение

Прогрессирование коксита не зависело от активности заболевания, от пола пациентов и от МРТ признаков воспаления в ТБС.

РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ (СКВ)

Алекберова З. С., Голоева Р. Г., Черкасова М. В.,
Лила А. М.

ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой»

Введение/цель

Антимюллеров гормон (АМГ) – один из ключевых параметров оценки репродуктивной функции и овариального резерва. Уровень АМГ коррелирует с остаточным фолликулярным пулом у женщин репродуктивного возраста. **Цель:** оценить уровень АМГ у пациенток с СКВ фертильного возраста, проанализировать взаимосвязь уровня АМГ с тяжестью и терапией СКВ.

Материал и методы

В исследование включены 12 женщин 20–40 лет с СКВ, группу контроля составили 15 здоровых женщин, подобранных по возрасту. Диагноз СКВ установлен на основании классификационных критериев EULAR/ACR 2019 г. Проводилась оценка индекса повреждения SLICC, индекс активности болезни по шкале SLEDAI 2K. Уровень АМГ определялся энзим-связанным иммуносорбентным методом (ELISA). Нормативные значения АМГ 1,0–10,6 нг/мл. Значение $< 1,0$ расценивалось как снижение овариального резерва пациенток.

Результаты/обсуждение

Средний возраст больных с СКВ составил 33,5 [29; 38] лет, в группе контроля – 32,0 [26; 35] года. Средняя продолжительность болезни 11,5 [2,8; 18] лет. Течение болезни: острое – 33%, подострое – 17%, хроническое – 50%. Активность болезни по SLEDAI 2K: низкая у 25%, умеренная – 33%, высокая – 42%. Индекс повреждения SLICC: отсутствуют повреждения – 17%, низкий – 50%, средний – 16,5%, высокий – 16,5%. Средний уровень АМГ у женщин с СКВ составил 3,5 нг/мл, в группе контроля 3,1 нг/мл и статистически не различался. Снижение овариального резерва (АМГ менее 1,0 нг/мл) достоверно чаще наблюдалось у женщин с СКВ – 42% против 13% в контроле. Взаимосвязи уровня АМГ и индекса повреждения SLICC,

активности по шкале SLEDAI 2K, длительности и течения СКВ не выявлено. При анализе уровня АМГ и терапии СКВ выявлено, что у всех пациентов со сниженной овариальной функцией в терапии использовался ЦФ. Только у одной пациентки, ранее получавшей ЦФ – суммарно 5,6 г, овариальная функция была в норме (уровень АМГ – 6 нг/мл). Суммарная доза ЦФ всех остальных 5 пациенток выше: у 2 пациенток – 7,2 г, у 1–7,8 г, у 1–10,6 г, у 1–18,4 г. Возраст 3 женщин с СКВ и низким уровнем АМГ составлял 39 лет, у других двух – 29 и 32 года. Возрастная норма уровня АМГ 35–39 лет составляет 0,77–5,24 нг/мл, у пациенток уровень АМГ был 0,1–0,3 нг/мл. При анализе гинекологического анамнеза эпизоды нарушения менструального цикла достоверно чаще отмечали женщины с СКВ 50% против 20% в контроле, $p=0,001$. Гинекологические заболевания встречались у 50% пациентов с СКВ (хронический сальпингоофорит, кольпит, эндометриоз и эндометриодная миома матки, субсерозная миома матки, дисплазия шейки матки, эрозия шейки матки). Интересно, что 4 из них имели низкий уровень АМГ, в группе контроля только 1 женщина отметила гинекологическую проблему – тератому яичников, после удаления которых у нее было двое родов.

Выводы/заключение

Овариальный резерв достоверно чаще снижен у женщин с СКВ по сравнению со здоровым контролем. Терапия ЦФ негативно влияет на овариальную функцию, и, вероятно, имеет место дозозависимый эффект. В нашем исследовании 4 из 5 пациенток со сниженной овариальной функцией имели гинекологические заболевания, также способствующие снижению овариального резерва. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения вклада как аутоиммунного воспаления, так и терапии СКВ на развитие гинекологических заболеваний и, соответственно, значения каждого фактора на снижение репродуктивной функции.

УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ПРЕДИКТОРЫ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОГРЕССИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РАННИМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ: СРАВНЕНИЕ АЦЦП-ПОЗИТИВНЫХ И АЦЦП-НЕГАТИВНЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ

Алексеева О. Г., Смирнов А. В., Глухова С. И., Волков А. В., Насонов Е. Л.

ФГБНУ «НИИР им В. А. Насоновой»

Введение/цель

Ультразвуковое исследование (УЗ) способствует не только выявлению признаков РА на ранних и доклинических стадиях, но также может иметь прогностическое значение. **Цель:** выявить прогностическое значение УЗ суставов кистей и стоп в прогрессировании РА в течение длительного наблюдения.

Материал и методы

В исследование включены 56 пациентов с ранним РА (rPA), средний возраст которых составил 53,5 [45,5; 61,0] года, с длительностью заболевания 5 [3; 7,5] месяцев. В течение первого года терапия осуществлялась согласно концепции «лечение до достижения цели», в дальнейшем – в реальной клинической практике (медиана длительности наблюдения составила 4 года). УЗ кистей и стоп проводилось непосредственно перед началом терапии, через 3, 6, 9 и через 12 месяцев лечения с оценкой

воспаления синовиальной оболочки по данным «серой» шкалы (СШ) и в режиме энергетического доплера (ЭД) и подсчетом количества суставов с эрозиями. УЗ кистей и стоп 7 суставных зон (запястья, 2-й и 3-й пястнофаланговые, 2 и 3 проксимальные межфаланговые, 2 и 5 плюснефаланговые суставы) клинически доминирующей стороны проводили на аппаратах экспертного класса с использованием мультимодального линейного датчика (10–18 МГц) с техникой ЭД, параметры которого были адаптированы для регистрации низкоскоростных потоков (PRF 300–600 Гц, низкий фильтр, динамический диапазон – 20–40 дБ). Рентгенологическое обследование осуществлялось перед началом наблюдения, через год и на момент окончания исследования с оценкой рентгенологических изменений методом Sharp в модификации van der Heijde.

Результаты/обсуждение

В исследование включено 49 (87%) АЦЦП-позитивных и 7 (3%) АЦЦП-негативных пациентов. Перед началом терапии эти группы достоверно различались по количеству суставов с УЗ эрозиями (табл. 1), на конечной точке наблюдения – по счету эрозий Sharp (табл. 2). У 17 из 56 пациентов выявлено рентгенологическое прогрессирование к окончанию исследования: нарастание суммы эрозий с 0 [0; 1] до 4 [2; 7], суммы сужений с 62 [27; 85] до 101 [89; 112] и общего суммарного балла с 62 [28; 85] до 103 [95; 115]. На фоне терапии выявлено снижение УЗ-признаков воспаления по данным СШ и ЭД: с 6 [4; 9] до 1 [0; 3] и с 2 [1; 5] до 1 [0; 2] соответственно и нарастание количества суставов с эрозиями с 0 [0; 1] до 2 [0; 3]. ЭД на 6-м месяце наблюдения в группе АЦЦП+ был достоверно выше, чем в группе АЦЦП- (1 [0; 3,5] и 0 [0; 0] соответственно, $p=0,048$). В группе с АЦЦП+ счет эрозий Sharp на 4-м году наблюдения также был достоверно выше (2 [0; 4] и 0 [0; 0] соответственно, $p=0,009$). В группе АЦЦП- за время наблюдения не было выявлено рентгенологического прогрессирования. При построении модели Кокса были выявлены предикторы исходов рРА (табл. 3). Сохранение повышенного СОЭ на 3-м месяце наблюдения обуславливало увеличение шанса выявления эрозий в 1,03 раза (95% ДИ 1,00–1,05, $p=0,004$), сохранение активности по данным ЭД на 6-м месяце наблюдения – в 4,32 раза (95% ДИ 1,44–12,93, $p=0,006$) и нарастание количества суставов с эрозиями на 6-м месяце наблюдения увеличивало риск в 3,15 раза (95% ДИ 1,08–9,20, $p=0,035$). Данная модель продемонстрировала приемлемую значимость: $R^2=0,69$.

Таблица 1. Характеристика групп пациентов с ранним РА до начала терапии

Характеристика групп	АЦЦП+ (49 пац.)	АЦЦП- (7 пац.)	p
Средний возраст, года	53,0 [44,0; 61,0]	56,0 [52,0; 66,0]	0,09
Длительность заболевания, месяцы	5 [3; 7]	6 [5; 11]	0,34
СШ	6 [4; 9]	7 [4; 9]	0,53
ЭД	2 [0; 6]	4 [2; 5]	0,39
DAS 28	5,47 [4,34; 6,2]	5,64 [5,2; 7,27]	0,29
СОЭ, мм/ч	30,0 [6,0; 50]	44,0 [38; 66]	0,1
СРБ, мг/л	10,6 [0,4; 32,8]	38,0 [1,0; 61,9]	0,5
Количество суставов с эрозиями по УЗ	1 [0; 1]	0 [0; 0]	0,017
Счет эрозий Sharp	0 [0; 2]	0 [0; 0]	0,11

Таблица 2. Характеристика групп пациентов с ранним РА на момент окончания исследования

Характеристика групп	АЦЦП+ (49 пац.)	АЦЦП- (7 пац.)	p
СШ	1 [0; 2]	1 [0; 2]	0,72
ЭД	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0,39
DAS 28	3,62 [2,5; 4,91]	3,6 [2,76; 4,09]	0,66
СОЭ, мм/ч	20,0 [14,0; 32,0]	12 [6; 40]	0,39
СРБ, мг/л	3,0 [1,2; 7,8]	1,2 [0,5; 4,3]	0,18
Количество суставов с эрозиями по УЗ	2 [0; 3]	1 [0; 1]	0,22
Счет эрозий Sharp	2 [0; 4]	0 [0; 0]	0,01

Таблица 3. Прогностическая модель рентгенологического прогрессирования при рРА к окончанию наблюдения

Параметр	ОР	95%-й ДИ	p
СОЭ 3 месяца	1,03	1,0 1,05	0,004
ЭД активность на 6-м месяце	4,32	1,44 12,93	0,009
Нарастание КСЭ 6–0 (+/-)	3,15	1,08 9,2	0,035

Характеристика модели: $R^2 = 69\%$ **Выводы/заключение**

При рРА для определения групп пациентов с потенциально быстрым рентгенологическим прогрессированием помимо стандартных клинико-лабораторных исследований целесообразно проведение УЗИ кистей и стоп через 6 месяцев от начала терапии с определением активного воспаления и подсчетом количества суставов с эрозиями.

ВЫЖИВАЕМОСТЬ И ПРИЧИНЫ ОТМЕТЫ ГЕНО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВОГО ГОДА ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Аронова Е. С.¹, Лукина Г. В.², Глухова С. И.¹, Гряднева Г. И.¹, Кудрявцева А. В.¹

¹ ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой»

² ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова» ДЗМ

Введение/цель

Цель: изучить причины отмены генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и оценить выживаемость ГИБП у бионаивных больных ревматоидным артритом.

Материал и методы

В ретроспективное исследование были включены 204 взрослых пациента (173 женщины, 84,8%) с активным, несмотря на проводимую терапию стандартными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), ревматоидным артритом (РА), которым впервые была назначена терапия различными ГИБП: инфликсимаб (ИНФ) – 65 больным (31,9%), ритуксимаб (РТМ) – 39 (19,1%), адалимумаб (АДА) – 30 (14,7%), этанерцепт (ЭТЦ) – 28 (13,7%), абатацепт (АБЦ) – 23 (11,3%), тоцилизумаб (ТЦЗ) – 15 (7,4%), цертолизумаб пегол (ЦП) – 4 (1,9%).

Результаты/обсуждение

Через год 92 больных (45%) продолжали генно-инженерную биологическую терапию (ГИБП) и у 112 больных лечение было прекращено. Среднее время лечения составило $0,75 \pm 0,33$ года. Наибольшая

продолжительность лечения была в группах РТМ и АБЦ ($0,92 \pm 0,22$ и $0,83 \pm 0,29$ года соответственно). Средняя продолжительность лечения ИНФ составила $0,76 \pm 0,34$, АДА – $0,72 \pm 0,30$, ЭТЦ – $0,62 \pm 0,39$, ТЦЗ – $0,55 \pm 0,37$, ЦП – $0,44 \pm 0,38$ года. Наилучшую выживаемость показала терапия РТМ (69,23% пациентов продолжали лечение в течение года), ЭТЦ (44,4% пациентов) и АБЦ (43,48% пациентов). Для ИНФ, АДА и ТЦЗ эти показатели составили 43,08%, 37,93% и 20% соответственно. Причины прекращения терапии распределились следующим образом: 56 (50%) больным ГИБП был отменен в связи с недостаточной эффективностью (включая первичную неэффективность), 28 больным (25%) – вследствие развития нежелательных реакций, 19 больным (17%) – по административным причинам, 7 больным (6,25%) – в связи с медикаментозной ремиссией. В течение первого года терапии было зарегистрировано два случая смерти (1,75%) в связи с тяжелыми коморбидными состояниями у больных, один из которых получал РТМ, другой – ТЦЗ. Используя метод Каплана – Майера и логранговский критерий, мы оценили выживаемость терапии отдельно для случаев отмены в связи с недостаточной эффективностью или нежелательной реакцией. В обоих случаях лучшая выживаемость терапии была ассоциирована с РТМ, однако эта закономерность не имела статистической значимости. Наименьшая выживаемость наблюдалась при назначении ЦП (ни один пациент не достиг контрольной точки).

Выводы/заключение

44,9% больных РА продолжали лечение впервые назначенным ГИБП более 12 месяцев. Наиболее частой причиной прекращения терапии являлась ее недостаточная эффективность. Наилучшая выживаемость ГИБП отмечалась на фоне РТМ и АБЦ.

ПРЕДИКТОРЫ ВЫЖИВАЕМОСТИ ГЕНО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВОГО ГОДА ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Аронова Е. С.¹, Лукина Г. В.², Глухова С. И.¹, Гряднева Г. И.¹, Кудрявцева А. В.¹

¹ ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой»

² ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова» ДЗМ

Введение/цель

Цель: изучить предикторы выживаемости терапии ГИБП у ранее бионаивных больных ревматоидным артритом в течение первого года терапии.

Материал и методы

В ретроспективное исследование были включены 204 взрослых пациента (173 женщины, 84,8%) с активным ревматоидным артритом (РА), несмотря на проводимую терапию стандартными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), которым впервые была назначена терапия различными генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП): инфликсимаб (ИНФ) – 65 больным (31,9%), ритуксимаб (РТМ) – 39 (19,1%), адалимумаб (АДА) – 30 (14,7%), этанерцепт (ЭТЦ) – 28 (13,7%), абатацепт (АБА) – 23 (11,3%), тоцилизумаб (ТЦЗ) – 15 (7,4%), цертолизумаб пегол (ЦП) – 4 (1,9%). В качестве предикторов выживаемости использовались следующие показатели: пол, возраст и клиническая форма РА. Пациенты были разделены по возрасту в соответствии с классификацией, принятой ВОЗ: 1-я группа (18–44 года, 74 больных),

2-я группа (45–59 лет, 68 больных), 3-я группа (60–74 года, 57 больных), 4-я группа (75 и более лет, 5 больных). Для выделения показателей, ассоциированных с неэффективностью терапии или НР, мы использовали модель пропорциональных рисков Кокса. Анализ выживаемости терапии проводился методом Каплана – Майера с использованием логрангового критерия.

Результаты/обсуждение

Через год 92 больных (45%) продолжали лечение ГИБП, и у 112 больных оно было прекращено. Через год число женщин, продолжавших лечение, значительно превышало число мужчин (84,8 и 15,2% соответственно), однако женский пол не являлся достоверным предиктором выживаемости ГИБП. В то же время частота прекращения ГИБП в связи с возникновением нежелательных реакций у женщин была выше (96,55%). Прекращение ГИБП вследствие ремиссии РА было достигнуто у 7 больных и оказалось достоверно выше в группе РТМ (10,26%). Через год число пациентов, продолжающих лечение, во всех возрастных группах оставалось сравнимым, а разница между ними – статистически не значимой: 1-я группа – 31,52% больных, 2-я группа – 39,13%, 3-я группа – 28,26%, 4-я группа – 1,09%. Прекращение ГИБП в связи с недостаточной эффективностью достоверно чаще отмечалось в 1-й группе (46,43% больных), в остальных группах этот показатель составил 33,93% во 2-й группе, 19,64% в 3-й группе и 0% в 4-й группе. Отмена терапии в связи с нежелательными реакциями также преобладала в 1-й группе (50% больных), чем во 2 (14,3%), 3 (32,1%) и 4 (3,6%). Частота прекращения лечения в связи с ремиссией болезни достоверно не различалась: 28,57% (2 больных), 42,86% (3 больных), 28,57% (2 больных) и 0% в 1, 2, 3, 4-й группах соответственно. Прекращение терапии в связи с недостаточной эффективностью чаще отмечалось в группе серонегативного ревматоидного артрита – 59,1%. В группе серопозитивного РА у 24,8% больных отменили ГИБП по этой причине, в группе РА с внесуставными проявлениями – 18,1% и в группе РА с ювенильным началом – 30%. Отмена ГИБП в связи с ремиссией РА отмечалась в основном в группе серопозитивного РА (6 больных, 4%) и было достоверно выше, чем в других группах (1 больной в группе РА с внесуставными проявлениями, 4,5%).

Выводы/заключение

Женский пол, молодой возраст (18–44 года), серонегативный по ревматоидному фактору РА были ассоциированы с меньшей выживаемостью терапии вследствие ее прекращения по причине недостаточной эффективности и/или развития нежелательных реакций, а РТМ и серопозитивный по ревматоидному фактору РА – с большей частотой прекращения лечения в связи с ремиссией.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНФЛИКСИМАБА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Аронова Е. С.¹, Лукина Г. В.², Глухова С. И.¹, Гриднева Г. И.¹, Кудрявцева А. В.¹

¹ ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

² ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова» ДЗМ

Введение/цель

Цель: оценить переносимость терапии инфликсимабом (ИНФ) у больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике.

Материал и методы

В годовое исследование включены 135 пациентов (114 женщин и 21 мужчина) с активным ревматоидным артритом. В качестве базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) 105 пациентов получали МТ 7,5–25 мг/нед (в среднем 10,8 мг/нед), 23 пациента – другие БПВП, в том числе лефлуномид 20 мг/сут, сульфасалазин 2 г/сут, плаквенил 200 мг/сут, а также их комбинации. Семи больным ИНФ назначался без сопутствующих БПВП. 69 пациентов, помимо ИНФ, получали глюкокортикоиды (ГК) в средней дозе $6,9 \pm 2,9$ мг/сут в пересчете на преднизолон. 22,2% пациентов были из исследования в связи с первичной или вторичной неэффективностью инфликсимаба.

Результаты/обсуждение

Нежелательные явления были зарегистрированы у 28,1% больных. Относительно частыми нежелательными явлениями были инфузионные реакции, наблюдавшиеся в процессе введения препарата у 15 пациентов (т.е. в 11,1% случаев). Нежелательные явления, не требовавшие отмены препарата, были зарегистрированы у 4 пациентов (2,9%). У 19 пациентов (14,1%) отмечались серьезные нежелательные эффекты, потребовавшие отмены инфликсимаба, и в одном случае зафиксирована гибель пациентки по причине, не связанной с лечением инфликсимабом (декомпенсация хронической почечной недостаточности вследствие вторичного амилоидоза). Среди серьезных нежелательных эффектов с наибольшей частотой встречались аллергические и анафилактические реакции (у 8 пациентов). Второе место по частоте возникновения занимали серьезные инфекционные осложнения на фоне терапии инфликсимабом, отмечавшиеся у 7 пациентов (5,2%). У двух пациенток (1,5%) мы наблюдали кардиологические симптомы на фоне инфузии инфликсимаба или вскоре после нее (мерцательная аритмия после первой инфузии и боль в сердце без признаков патологии на ЭКГ, также возникшая после первой инфузии). В двух случаях (1,5%) отмена инфликсимаба была связана с кожным поражением. У одной больной после 7-й инфузии появились псориазические бляшки в области локтевых суставов, которые в дальнейшем не прогрессировали. У другой пациентки после 2-й инфузии развились симметричные язвы нижних третей голеней. Мы рассмотрели частоту возникновения нежелательных явлений на фоне сочетания различных базисных противовоспалительных препаратов и инфликсимаба, а также на фоне монотерапии инфликсимабом. Достоверно больший процент нежелательных явлений отмечался на фоне сочетанной терапии лефлуномидом и инфликсимабом (37,5%) как по сравнению с группой, получавшей комбинацию метотрексата и инфликсимаба ($p=0,01$), так и с группой монотерапии инфликсимабом ($p=0,06$). Между группами монотерапии инфликсимабом и сочетанной терапии (инфликсимаб+метотрексат) достоверных различий в частоте возникновения нежелательных явлений не выявлено ($p=0,4$).

Выводы/заключение

По данным нашего исследования можно констатировать удовлетворительную переносимость терапии ИНФ. ИНФ безопасен для применения в реальной клинической практике, однако перед назначением терапии следует информировать пациентов о рисках возникновения нежелательных эффектов и необходимости осмотра ревматологом перед каждым введением препарата.

**РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ С ДЕБЮТОМ
В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ В ЭПОХУ COVID-19****Баймухамедов Ч. Т.^{1,2}, Ботабекова А. К.^{1,2}**¹ Медицинский центр болезней суставов города

Шымкент (МЦБС)

² Южно-Казахстанская медицинская академия**Введение/цель**

Ревматоидный артрит (РА) с дебютом в пожилом возрасте (РАП) – это РА, который начался после 60 лет. Средняя продолжительность жизни выросла во всем мире, в том числе в Казахстане (РК) и в России (РФ), что ведет к росту пациентов с РАП. Это связано и с более высокой заболеваемостью РА в старшем возрасте (до 2,5%). В странах с высокой продолжительностью жизни много публикаций по этой теме, в РФ и РК нет серьезных исследований по РАП, практические врачи, в том числе ревматологи, не знакомы с проблемой. Главная проблема РАП – это мультиморбидность, что ведет к проблемам в диагностике и лечении. Критерии РА ACR/EULAR 2010 с нашей точки зрения не совсем пригодны для РАП. Пандемия COVID-19 серьезно поражает также старшую возрастную категорию, тяжелое течение чаще всего обусловлено мультиморбидностью. Целью данной работы является обсуждение проблем РАП в современную эпоху и предложение специальных классификационных критериев РАП.

Материал и методы

Изучена литература по РАП, критериям диагностики РА, COVID-19. Проведен анализ историй болезней пациентов с РА старше 60 лет, прошедших лечение в МЦБС с 2015 по 2020 год (368 историй). Отдельно проанализированы карты пациентов с РАП, которые лечились в МЦБС 2 и более раз, выявлены случаи диагностических ошибок при установлении диагноза, определены основные причины допущенных ошибок.

Результаты/обсуждение

Больные с РА после 60 лет составляют до 33% от всех пациентов с РА в дневном стационаре МЦБС. С каждым годом количество больных старше 60 лет растет. При анализе повторных историй болезней пациентов с РАП обнаружилось достаточно большое количество диагностических ошибок. Большинство из них связано с выраженной мультиморбидностью больных с РАП, а также с недостаточной пригодностью критериев РА для пожилых людей. Были выделены основные системные ошибки в диагностике РАП, которые обсуждаются в докладе. Приводятся клинические случаи пациентов с допущенными ошибками, фотографиями, инструментальными исследованиями. Обсуждается случай возникновения раннего РАП у пациента через месяц после перенесенного тяжелого COVID-19, это, возможно, один из первых описанных случаев возникновения РА после COVID-19. Сделана попытка создания специальных классификационных критериев для РАП.

Выводы/заключение

РАП вызывает множество проблем в диагностике и лечении пациентов как в связи с выраженной мультиморбидностью, так и в связи с неполной пригодностью Критериев РА ACR/EULAR 2010 в старшей возрастной группе. Эти проблемы становятся еще более серьезными в эпоху COVID-19.

**СЛУЧАЙ ДОСТОВЕРНОГО
РУПУС-СИНДРОМА****Баймухамедов Ч. Т., Махмудов Ш. А., Горбунова Л. Б.***Медицинский центр болезней суставов г. Шымкент**(МЦБС)***Введение/цель**

Рупус-синдром, или Рупус (Р), – редкая нозология, нет критериев, рекомендаций по лечению, неясна распространенность. Под Р понимают случаи СКВ с эрозивным артритом, это оверлап-синдром СКВ с РА. Р был описан Тооне в 1960 г., термин Rhupus предложил Schur в 1971 г. Описаны около 200 случаев Р, но достоверных случаев мало. Каждый случай с подтвержденным спектром антител и эрозивным поражением вызывает интерес.

Материал и методы

Больная Ш. 42 лет наблюдалась в течение 5 лет с диагнозом РА, принимала методжест 15 мг/нед. В марте 2020 г. появился синдром Рейно, слабость, обострился суставной синдром. При обращении в МЦБС было проведено полное общеклиническое обследование, R-графия стоп и кистей, капилляроскопия, УЗИ суставов, определение СРБ, РФ, АЦЦП, АНФ (методом ИФА), определен спектр аутоантител методом иммуноблота.

Результаты/обсуждение

При осмотре: симметричный полиартрит суставов кистей и стоп, коленных, локтевых суставов, утренняя скованность 2 ч, синдром Рейно. Изменений кожи лица, тела не было. ЧБС 14, ЧПС 12, ВАШ 90 мм, DAS28 7,2. ОАК: анемия (Hb 107 г/л), резкое ускорение СОЭ (60 мм/час). ОАМ: лейкоцитурия (5–6 в п/зр). РФ 30 Ед/мл (+), АЦЦП 493 Ед/мл (резко+). АНФ 16,1 (+). Иммуноблот: положительны антитела к dsДНК, Ss-A (Ro52 и Ro60), Ss-B. УЗИ кистей: синовит, теносиновит 2-х, 3-х пальцев с обеих сторон, эрозии. R-графия кистей: эрозии ПФ, ПМФ суставов обеих кистей. R-графия ОГК – усиление легочного рисунка. Капилляроскопия: синдром Рейно вторичного генеза. На основании наличия одновременно критериев СКВ (ACR/EULAR2019) и РА (ACR/EULAR2010) установлен DS: Rhupus-синдром. СКВ. ANA+, антитела к dsDNA, Ss-A, Ss-B, синдром Рейно (капилляроскопически подтвержденный). Серопозитивный РА, АЦЦП+. Развернутая стадия, эрозивный (3 ст.). ФК III ст. Чаще диагноз Р ставится лишь по наличию критериев обоих заболеваний (СКВ и РА), что ведет к гипердиагностике. При СКВ часто встречается полиартрит и положительный РФ, легко набираются критерии РА. «Истинным Р» можно считать случаи с эрозивным артритом, еще «более достоверным» диагноз будет при одновременном наличии специфических антител (к dsДНК и АЦЦП). По литературным данным Р чаще всего протекает более благоприятно, чем СКВ, реже поражаются внутренние органы, как и в нашем случае.

Выводы/заключение

Данный случай интересен для ревматологов и врачей других специальностей в связи с редкой встречаемостью Р. Больные с РА не всегда обследуются на АНФ (ANA), хотя он встречается при РА до 20%. При положительном АНФ надо определять спектр аутоантител методом иммуноблота, что редко используется в практике врача-ревматолога в РК.

ЧАСТОТА И СТРУКТУРА КОМОРБИДНЫХ ИНФЕКЦИЙ У БОЛЬНЫХ СПОНДИЛОАРТРИТАМИ (ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ)

**Баранова М. М., Муравьева Н. В., Белов Б. С.,
Коротаяева Т. В.**

ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой»

Введение/цель

Цель: изучить частоту и структуру коморбидных инфекций (КИ) у стационарного контингента больных спондилоартритами (СпА) в ходе одномоментного ретроспективного исследования.

Материал и методы

В исследование включены 95 больных СпА (54 мужчины, 41 женщина, средний возраст 40 лет), госпитализированных в ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой». У 57 из них диагностирован анкилозирующий спондилит, у 31 — псориатический артрит, у 1 — спондилоартрит, ассоциированный с болезнью Крона, у 6 — недифференцированный спондилоартрит. Большинство пациентов ($n=74$) наряду с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) получали иммуносупрессивную терапию (глюкокортикоиды (ГК), метотрексат (МТ), ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа). Все пациенты были опрошены врачом-исследователем с заполнением унифицированной анкеты. При необходимости дополнительную информацию получали из медицинской документации.

Результаты/обсуждение

У больных СпА были диагностированы следующие КИ: острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) ($n=73$), герпес-вирусные инфекции ($n=44$), тонзиллит ($n=34$), инфекции мочевыводящих путей (ИМП) ($n=20$), гайморит ($n=18$), грибковые инфекции ($n=17$), острый бронхит ($n=16$), конъюнктивит и блефарит ($n=13$), отит ($n=13$), пневмония ($n=9$), кишечные инфекции ($n=8$), грипп ($n=8$), инфекции кожи ($n=5$), инфекции половых органов ($n=2$), туберкулез (ТБ) ($n=2$), COVID-19 ($n=2$), остеомиелит ($n=1$), краснуха ($n=1$). 23,9% пациентов сообщили о более частом развитии КИ после дебюта СпА: 20 из них получали иммуносупрессивную терапию, 3 — монотерапию НПВП. У больных СпА, получающих иммуносупрессивные препараты, отмечено увеличение частоты ОРВИ (чаще 3 раз в год), гайморита, острого бронхита, ИМП и герпес-вирусных инфекций. Кроме того, на фоне лечения инфликсимабом диагностирован случай ТБ внутригрудных лимфатических узлов. Второй случай ТБ зарегистрирован у больной, не получавшей иммуносупрессивную терапию. 35,4% пациентов отметили более тяжелое течение КИ на фоне СпА (6 из них не получали иммуносупрессивные препараты). Временная отмена терапии в связи с развитием КИ имела место у 30,2% больных. Вместе с тем у 2-х больных, получавших МТ и ГК, развитие фурункулеза послужило поводом для изменения схемы лечения. Обострение СпА после перенесенной КИ диагностировано у 45 пациентов (из них 39 больных получали иммуносупрессивную терапию).

Выводы/заключение

Полученные нами предварительные данные свидетельствуют об актуальности проблемы КИ при СпА. Необходимы дальнейшие исследования на больших выборках больных с целью поиска значимых факторов риска КИ, изучения их взаимосвязи с клиническими характеристиками и влияния на течение СпА.

ЭПИСИНДРОМ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ И АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

**Борисова А. Б.¹, Лисицына Т. А.², Вельтишев Д. Ю.¹,
Решетняк Т. М.², Чельдиева Ф. А.², Серавина О. Ф.¹**

¹ *ФГБУ «НМИЦ психиатрии и наркологии*

им. В. П. Сербского»

² *ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой»*

Введение/цель

Эписиндром встречается как у больных системной красной волчанкой (СКВ), так и у пациентов с первичным антифосфолипидным синдромом (ПАФС) и существенно осложняет подбор психофармакотерапии частых коморбидных психических расстройств. **Цель:** определить распространенность эписиндрома у данной группы больных, а также факторы, влияющие на его возникновение.

Материал и методы

В исследование включено 99 больных. Из них 36 пациентов с СКВ (средний возраст $34,0 \pm 13,2$; 36 женщин, 100%), 29 — СКВ с вторичным АФС (средний возраст $38,0 \pm 9,9$; 7 мужчин и 22 женщины, $24,1/75,9\%$), а также 34 пациента с ПАФС (средний возраст $41,7 \pm 10,2$; 14 мужчин и 20 женщин, $41,2/58,8\%$). СКВ диагностировали согласно критериям SLICC/ACR 2012 г., АФС — международным критериям 2006 г. Активность СКВ определяли по индексу SLEDAI. Все пациенты были осмотрены психиатром, диагноз эписиндрома основывался на клинической симптоматике и был подтвержден с помощью электроэнцефалограммы (ЭЭГ). Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга на томографе Toshiba Vantage ATLAS 1,5 Тл выполнена 42 пациентам.

Результаты/обсуждение

Эписиндром был выявлен у 16 больных (16,2%), статистически не значимо чаще у пациентов с СКВ и вторичным АФС (у 7 человек (24,1%)) по сравнению с группой СКВ (у 5 (13,9%)) и ПАФС (у 4 (11,8%)). У больных с эписиндромом была достоверно выше воспалительная активность СКВ по SLEDAI (Me (25%; 75%) — 12,0 (4,0; 16,0) против 4,0 (2,0; 8,0), $p=0,014$; значимо чаще выявлялась гипокомплементемия (80% против 47,9%, $p=0,021$, ОР 3,42 (95%ДИ 0,9–13,9)); несколько чаще, но статистически незначимо, отмечалось увеличение АДНК — 86,7% против 69,0%, $p=0,1$, ОР=2,52 (95%ДИ 0,52–12,1), высокопозитивные уровни антител к кардиолипину (аКЛ) — 50% против 37,4%, $p=0,2$, и β_2 -гликопротеину 1 ($\alpha\beta_2$ ГП-1) — 50% против 38,6%, $p=0,28$. По данным МРТ, у пациентов с эписиндромом достоверно чаще выявлялась гидроцефалия (42% против 10%, $p=0,03$) и недостоверно — множественные, преимущественно субкортикальные, мелкоочаговые изменения в полушариях головного мозга (75% против 56,7%, $p=0,2$, ОР 1,85 (95%ДИ 0,4–8,21)).

Выводы/заключение

Эписиндром более характерен для больных СКВ с вторичным АФС и ассоциируется с высокой воспалительной активностью СКВ, иммунологическими нарушениями в рамках СКВ, высокими уровнями антифосфолипидных антител — аКЛ и $\alpha\beta_2$ ГП-1, мелкоочаговыми изменениями на МРТ и гидроцефалией.

ПОЛОВОЗРАСТНАЯ СТРУКТУРА ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В ЧАСТНОМ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОМ ЦЕНТРЕ ЗА 2015–2020 ГОДЫ

Ботабекова А. К.^{1,2}, Баймухамедов Ч. Т.^{1,2},
Досыбаева Г. Н.²

¹ Медицинский центр болезней суставов города
Шымкент (МЦБС)

² Южно-Казахстанская медицинская академия

Введение/цель

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов. Во всем мире вместе с ростом средней продолжительности жизни наблюдается рост количества пожилых больных с РА. При высокой мултиморбидности возрастных пациентов это ведет к проблемам в диагностике и лечении. Цель исследования — проанализировать половозрастной состав больных с РА в МЦБС за 2015–2020 гг.

Материал и методы

Ретроспективно были изучены стационарные медицинские карты пациентов с РА, пролечившихся в дневном стационаре МЦБС за период с 2015 по 2020 год. Проведен анализ карт 1289 пациентов с РА, пролеченных за эти годы в частном ревматологическом центре, по возрасту и полу.

Результаты/обсуждение

Всего за данный период в МЦБС пролечено в дневном стационаре 8030 пациентов, из них 1289 с РА, что составляет 16,05%. Женщин с РА — 1074 (83,32%), мужчин — 215 (16,68%). Средний возраст пациентов составил 60,3±3,3 года. В динамике наблюдается значительный прирост пациентов с РА как в абсолютном, так и в процентном соотношении. В 2015 г. РА встречался у 7,6% пациентов дневного стационара, а за 7 месяцев 2020 г. — у 23,9%. Наблюдается и рост больных с РА в МЦБС в абсолютных числах, с 2015 по 2019 г. количество пациентов в год выросло почти в 3 раза (со 108 до 306). Наибольшее число больных с РА зарегистрировано в МЦБС в 2019 г. Анализируя возраст пациентов, можно увидеть четкую тенденцию к увеличению среднего возраста. Возрастная категория старше 60 лет оказалась самой большой по сравнению с другими группами. В 2015 г. количество больных РА в возрасте 60 лет и старше составило 32 человека, в 2019 г. — 77. Группа старше 60 в 5 раз больше возрастной группы младше 30 лет за период 2015–2020 гг. Соотношение мужчин и женщин с РА, пролеченных за эти годы в МЦБС, составило 1:5, хотя по литературным данным соотношение составляет 1:3 или 1:4. Возможно, это связано с тем, что женщины в целом более расположены к лечению и больше следят за своим здоровьем.

Выводы/заключение

Анализ статистических данных пациентов с РА в МЦБС за период с 2015 по 2020 г. свидетельствует о росте числа больных с РА в абсолютных цифрах и в процентном соотношении. В 2020 году пациенты с РА составили более 20% от всех больных дневного стационара. Обращает на себя внимание четкая тенденция к увеличению среднего возраста пациентов с РА, пожилые люди составляют треть пациентов МЦБС с РА.

СИНДРОМ ФЕЛТИ КАК ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛЕЙКЕМИИ ИЗ БОЛЬШИХ ГРАНУЛИРОВАННЫХ ЛИМФОЦИТОВ

Васильев В. И.¹, Городецкий В. Р.²,
Шорникова Н. С.¹, Павловская А. И.³,
Пальшина С. Г.²

¹ ООО «Ревмоцентр»

² ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой»

³ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина»

Минздрава России

Введение/цель

Предполагают, что более 50% больных синдромом Фелти (СФ) имеют синдром Шёгрена (СШ) и в 12 раз чаще развивают онкогематологические заболевания по сравнению с общей популяцией населения, однако в национальных регистрах ревматических больных отсутствуют данные о развитии лимфом при этой форме РА. Цель: оценить частоту развития СШ и субтипа лимфом в этой группе больных.

Материал и методы

За период с 2004 по 2019 г. 47 пациентам (женщин 37, мужчин 10) с предикторами развития лимфом проведено полное обследование для подтверждения/исключения СШ и лимфом. 18 (женщин 14, мужчин 4) диагностирован СФ на основании гранулоцитопении и гепатоспленомегалии. Серопозитивный по АЦЦП (100%) и РФ (94,5%) РА с длительностью течения 2–23 года (Me — 13,4) с появлением гранулоцитопении и спленомегалии в возрасте от 32 до 78 лет (Me — 59) включен в настоящее исследование. Наиболее частыми внесуставными проявлениями РА (впРА) в этой группе больных были спленомегалия — 71,5%, гепатомегалия — 55% и СШ — 44,5%, тогда как другие впРА встречались у 11–22% больных.

Результаты/обсуждение

У 12 (66,5%) из 18 в нашей когорте больных с СФ диагностирована Т-клеточная из больших гранулированных лимфоцитов лейкемия (Т-БГЛЛ). СФ дебютировал с артрита мелких суставов кистей, крайне редко с впРА преимущественно у женщин (3,5:1) в молодом возрасте (Me — 36,9) с присоединением гранулоцитопении/спленомегалии после 10 лет болезни и диагностикой Т-БГЛЛ в возрасте после 50 лет (Me — 59,5). Больные с Т-БГЛЛ дебютируют в более молодом возрасте, имеют более длительное течение РА и значительно реже развивают СШ ($p < 0,03$) по сравнению с СФ без лейкемии. Несмотря на то что больные с Т-БГЛЛ имели более высокую частоту впРА, глубокие цитопении и более тяжелые деструктивные поражения суставов, статистически достоверные различия с СФ получены только по частоте массивной гепатоспленомегалии, СШ и глубокой нейтропении ($p < 0,02$). Развитие жизнеугрожающих цитопений наблюдалось только у больных с Т-БГЛЛ, что потребовало спленэктомии в 4-х случаях. Отсутствие терапии и периодический прием глюкокортикостероидов у 12 (66,5%) больных СФ позволяет предположить отсутствие влияния предшествующей терапии РА на развитие Т-БГЛЛ при этой форме заболевания. Низкая (50%) и умеренная (33%) активность РА по индексу DAS-28 и наличие активного синовиита только у 41,5% с развитием тяжелых деформаций суставов у 58,5% больных характеризует своеобразное течение РА у больных, развивших Т-БГЛЛ. 5-летняя выживаемость после постановки диагноза и лечения Т-БГЛЛ у 12 больных составила 81,8% и у 6 больных с СФ 100%.

Выводы/заключение

Генетическая предрасположенность, но не предшествующая терапия или активное течение РА приводит к развитию СФ и Т-БГЛЛ. СФ является предиктором развития Т-БГЛЛ, и все больные с гранулоцитопенией при РА должны обследоваться на наличие Т-БГЛЛ. При наличии СШ у больных СФ Т-БГЛЛ диагностируется в 3 раза реже (33,3%) по сравнению с СФ без признаков СШ (90%). Спленэктомия при массивном увеличении селезенки и тяжелых цитопениях способствует быстрому восстановлению формулы крови.

**ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ
У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ
С ПОРАЖЕНИЕМ СЛЮННЫХ И СЛЕЗНЫХ
ЖЕЛЕЗ**

Васильев В. И.¹, Городецкий В. Р.²,
Шорникова Н. С.¹, Пробатова Н. А.³,
Пальшина С. Г.², Новиков А. А.⁴

¹ ООО «Ревмоцентр»

² ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой»

³ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина»

Минздрава России

⁴ ГБУЗ «МКНЦ им. А. С. Логинова» ДЗМ

Введение/цель

Экстранодальные лимфомы маргинальной зоны лимфоузлов (ЭМЗЛ) у больных ревматоидным артритом (РА) — наиболее частый тип лимфом после диффузных В-крупноклеточных лимфом (ДБККЛ) и встречаются в 2 раза чаще по сравнению с общей популяцией населения по данным национальных ревматологических и онкогематологических регистров. Цель: оценить характер ЭМЗЛ, развивающихся при длительном проспективном наблюдении больных РА, и их взаимосвязи с активностью заболевания и проводимой терапией.

Материал и методы

За период с 2004 по 2019 г. 47 пациентам (женщины 37, мужчины 10) с РА, имевшим предикторы развития лимфопролиферации (органомегалию, цитопению, моноклональную секрецию), проведено тщательное онкогематологическое исследование для исключения или подтверждения наличия лимфом. Все больные имели серопозитивную по АЦЦП и РФ форму РА. 30 (64%) пациентов имели поражение слюнных/слезных желёз, 24 больных имели критерии синдрома Шёгрена (СШ), 6 больных — сочетание РА и болезни Шёгрена (БШ). 8 (44%) из 18 больных с синдромом Фелти (СФ) имели СШ (женщины 7, мужчины 1). Гистологическое, иммунохимическое и молекулярное исследование периферической крови и биоптатов пораженных тканей проведено всем больным для верификации типа лимфом согласно WHO классификации лимфом.

Результаты/обсуждение

У 18 (60%) из 30 больных РА с СШ/БШ диагностировано 20 неходжкинских лимфом (НХЛ). За период с 2004 по 2019 г. 47 пациентам (женщины 37, мужчины 10) с РА, имевшим предикторы развития лимфопролиферации (органомегалию, цитопению, моноклональную секрецию), проведено тщательное онкогематологическое исследование для исключения или подтверждения наличия лимфом. Все больные имели серопозитивную по АЦЦП и РФ форму РА. У 2-х пациентов наблюдалось развитие 2-х НХЛ. В-клеточный вариант лимфом

диагностирован у 15 (83,3%) и Т-клеточный у 3 (16,7%). ЭМЗЛ с локализацией в больших слюнных железах наблюдался у 11 (55%), Т-клеточная лейкемия из больших гранулированных лимфоцитов (Т-БГЛЛ) наблюдалась при наличии СФ у 3 (15%), множественная миелома (ММ) у 3 (15%), тогда как фолликулярная лимфома, ДБККЛ и хронический лимфолейкоз были представлены по 1 (5%) случаю. Дебют ревматологического заболевания (Ме; 25–75%) в группе ЭМЗЛ составила 42 (36–44) года, длительность течения до развития НХЛ составила 11 (10–15) лет, с диагностикой НХЛ после 50 лет (53; 48–58). Активность РА не влияла на развитие ЭМЗЛ. Низкая или умеренная активность РА по DAS-28 у 10 (91%) больных наблюдалась в нашем исследовании. Использование сБПВП или их комбинации с ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (иФНО-α) не предотвращали развитие ЭМЗЛ, тогда как высокая кумулятивная доза метотрексата (>2,0 г) в комбинации с ГИБП предшествовала развитию НХЛ у всех 3 больных, в том числе и развитию редкого варианта EBV+ЭМЗЛ с трансформацией в ДБККЛ. У больных с серопозитивной по РФ и АЦЦП формой РА при отсутствии СШ/БШ развития ЭМЗЛ не наблюдалось.

Выводы/заключение

Проспективное исследование больных РА РФ+, АЦЦП+ показало, что ЭМЗЛ с поражением больших слюнных желёз были наиболее частым типом лимфом при длительном (>10 лет) течении заболевания, и наличие СШ/БШ является основным фактором развития лимфом, а не наличие РА. Лечение таких форм РА сБПВП или в комбинации с иФНО-α не останавливает прогрессирование СШ/БШ, а при высокой кумулятивной дозе метотрексата может способствовать развитию иммуносупрессированных ятрогенных вариантов EBV+ЭМЗЛ и трансформации их в ДБККЛ.

**ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ОПРОСНИКА PsAID-12 ДЛЯ ОЦЕНКИ
АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ
С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ
В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Воробьева Л. Д., Коротаева Т. В., Логинова Е. Ю.,
Корсакова Ю. Л., Губарь Е. Е.

ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой»

Введение/цель

В настоящее время все актуальнее становится возможность дистанционного контроля состояния пациентов. У пациентов с псориатическим артритом (ПсА) в результате эмоционального стресса и функциональных нарушений, связанных с поражением кожи и суставов, наблюдается значительное снижение качества жизни (КЖ). В связи с этим Gossec et al. разработали специфический опросник для самооценки КЖ у пациентов с ПсА — PsAID-12, который обладает хорошей чувствительностью, в ряде исследований было показано, что он является надежным индикатором изменений во время лечения. В Российской Федерации до настоящего момента исследований, посвященных оценке активности заболевания с помощью опросника, не проводилось. Таким образом, целью нашего исследования является возможность использования опросника PsAID-12 для оценки активности заболевания по индексам DAPSA и c-DAPSA у пациентов с ПсА.

Материал и методы

В исследование включены 138 (м/ж — 79 (57%)/59 (43%)) пациентов с достоверным диагнозом ПсА, удовлетворяющих критериям CASPAR. Средний возраст на момент включения в исследование — 42 года, а длительность заболевания — 68 мес. Исходно и через 6 месяцев регулярной терапии у пациентов проводилась оценка активности заболевания путем подсчета числа болезненных суставов (ЧБС), числа припухших суставов (ЧПС), оценка заболевания врачом (ОЗВ), LEI, DAPSA, с-DAPSA, результатов лабораторных данных СОЭ (мм/ч) и С-реактивного белка (СРБ), оценка тяжести псориаза с помощью индекса PASI. Оценка PROs осуществлялась с помощью оценки заболевания пациентом (ОЗП) и оценки боли пациентом (ОБП), BASDAI, HAQ и PsAID-12. В зависимости от активности заболевания по DAPSA результаты интерпретировались как ремиссия и низкая активность заболевания (DAPSA ≤ 14) и умеренная и высокая активность заболевания (DAPSA > 14), по с-DAPSA умеренная и высокая активность заболевания > 13 .

Результаты/обсуждение

Оценка корреляционной связи показала, что опросник PsAID-12 имеет практически по всем оцениваемым параметрам активности заболевания и PROs тесную или умеренную корреляционную связь, кроме лабораторных показателей (СОЭ и СРБ), а также индекса PASI (табл.). Кроме того, стоит отметить, что на втором визите корреляция между активностью заболевания и PsAID-12 была значительно выше, чем на первом визите. Оценка прогностической ценности PsAID-12 проводилась с помощью ROC-анализа, который показал высокую прогностическую ценность PsAID-12 для оценки активности как по DAPSA, где AUC=0,89, CI 95% (0,85–0,93) (рис.), так и по с-DAPSA — AUC=0,88, CI 95% (0,84–0,92).

Опросник PsAID-12 может использоваться в качестве оценки активности заболевания наряду с индексами DAPSA и с-DAPSA у пациентов с ПсА в реальной клинической практике.

УМЕНЬШЕНИЕ ФИБРОЗА КОЖИ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ РИТУКСИМАБОМ

Гарзанова Л. А., Ананьева Л. П., Конева О. А., Десинова О. В., Овсянникова О. Б.
ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой»

Введение/цель

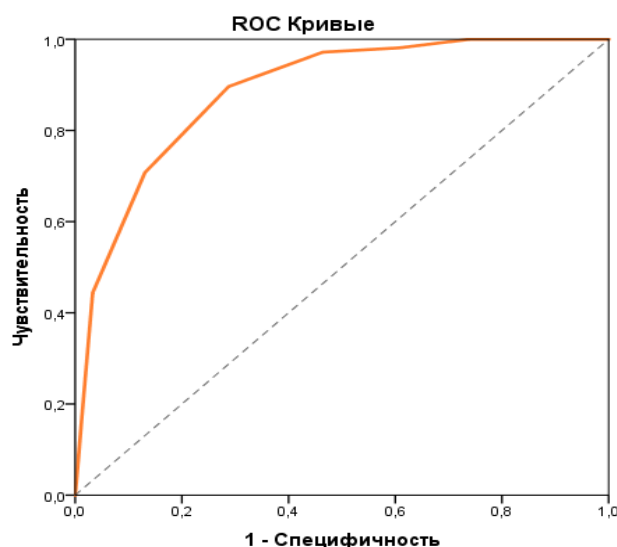
В настоящее время накоплен большой клинический опыт применения ритуксимаба (РТМ) для лечения системной склеродермии (ССД). В ряде исследований на фоне терапии отмечено уменьшение индурации кожных покровов. Однако длительных наблюдений очень мало. Цель: оценить эффект РТМ на проявления фиброза кожи у пациентов с ССД при длительном наблюдении.

Материал и методы

В исследование был включен 71 пациент с ССД. Сбор данных осуществлялся проспективно. Средний период наблюдения составил 42 мес. (12–72). Средний возраст — 46 лет (17–66), женский пол — 59 (83%), диффузная форма — 42 (59%). Средняя длительность болезни составила $5,6 \pm 4,4$ года. Все пациенты получали преднизолон и 45% из них — иммуносупрессанты. Нами были оценены показатели: кожный счет (КС), интердигитальное

Таблица. Корреляция PsAID-12 с показателями активности заболевания, лабораторными параметрами и PROs

Наименование показателя	Корреляция
ОЗП	0,81
ОБП	0,78
ОЗВ	0,74
DAPSA	0,71
HAQ	0,70
BASDAI	0,60
ЧПС 66	0,59
ЧБС 68	0,57
LEI	0,41
СРБ мг/дл	0,39
Индекс PASI	0,38
СОЭ по Вестергрену, мм/ч	0,31



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рис. Оценка прогностической ценности по индексу DAPSA и опроснику PsAID-12 Выводы/заключение

расстояние (ИДР), ротовая апертура (РАп) и индекс активности (EScSG-AI) в динамике за периоды: через 12–18 мес. (точка 1), 24–30 мес. (точка 2), 36–42 мес. (точка 3), 48–54 мес. (точка 4) и 60–72 мес. (точка 5) после начала терапии. Результаты представлены в виде: средние значения, дельта, медиана, верхний и нижний квартиль.

Результаты/обсуждение

На фоне терапии РТМ отмечалось достоверное уменьшение индекса активности заболевания, которое статистически значимо коррелировало с уменьшением КС — основного показателя, отражающего выраженность плотности кожи ($r=0,39$, $p=0,001$). Уменьшение КС достоверно статистически значимо коррелировало с увеличением суммарной дозы РТМ ($r=0,29$, $p=0,01$). Снижение индекса активности заболевания также коррелировало с увеличением суммарной дозы РТМ ($r=-0,37$, $p=0,01$). Во всех точках отмечалось увеличение ИДР, но изменения не были достоверными. Динамика изменений показателей фиброза кожи показана на рисунке. В точке 1

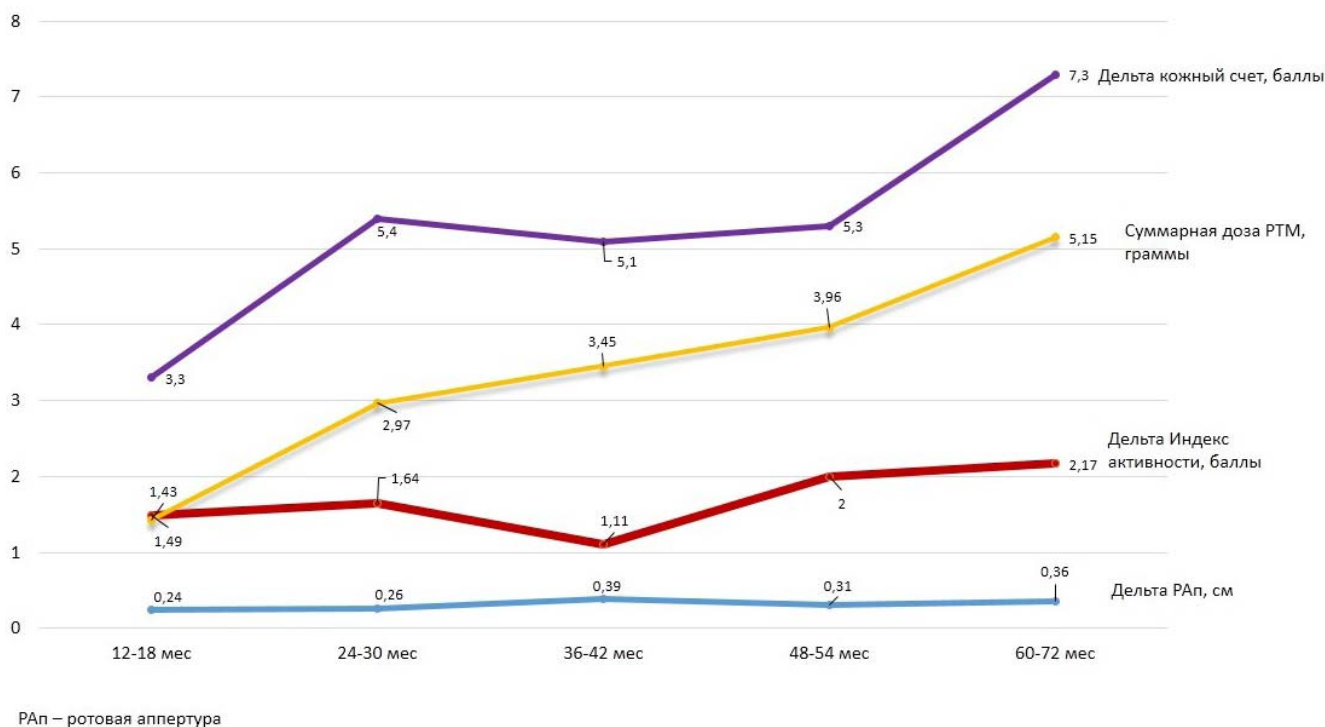


Рис. Динамика изменений (дельта) показателей отражающих фиброз кожи на фоне длительной терапии ритуксимабом (РТМ)

($n=71$) суммарная доза РТМ составила $1,43 \pm 0,6$ г. Δ КС – 3,32 балла (медиана 3,3; нижний квартиль 0; верхний квартиль 8, $p=0,001$). Δ РАп – 0,24 см (медиана 0,1; нижний квартиль 0; верхний квартиль 0,5; $p=0,0009$). Δ Индекс активности – 1,49 балла (медиана 1,5; нижний квартиль 0; верхний квартиль 2,5; $p=0,001$). В точке 2 ($n=55$) суммарная доза РТМ= $2,97 \pm 0,8$ г. Δ КС – 5,4 балла (медиана 3; нижний квартиль 0; верхний квартиль 10; $p=0,001$). Δ РАп – 0,26 см (медиана 0,1; нижний квартиль 0; верхний квартиль 0,6; $p=0,0006$). Δ Индекс активности – 1,64 балла (медиана 1,5; нижний квартиль 0; верхний квартиль 2,5; $p=0,001$). В точке 3 ($n=36$) суммарная доза РТМ= $3,45 \pm 1,3$ г. Δ КС – 5,1 балла (медиана 3,5; нижний квартиль 0; верхний квартиль 9; $p=0,001$). Δ РАп – 0,39 см (медиана 0,2; нижний квартиль 0; верхний квартиль 0,8; $p=0,004$). Δ Индекс активности – 1,11 баллов (медиана 1; нижний квартиль 0; верхний квартиль 2; $p=0,0001$). В точке 4 ($n=24$) суммарная доза РТМ= $3,96 \pm 1,1$ г. Δ КС – 5,3 балла (медиана 3; нижний квартиль 0; верхний квартиль 10, $p=0,001$). Δ РАп – 0,31 см (медиана 0,3; нижний квартиль 0; верхний квартиль 0,7; $p=0,006$). Δ Индекс активности – 2 балла (медиана 2; нижний квартиль 1; верхний квартиль 3; $p=0,0001$). В точке 5 ($n=17$) суммарная доза РТМ= $5,15 \pm 1,7$ г. Δ КС – 7,3 балла (медиана 5; нижний квартиль 1; верхний квартиль 14, $p=0,001$). Δ РАп – 0,36 см (медиана 0,2; нижний квартиль 0; верхний квартиль 0,8; $p=0,009$). Δ Индекс активности – 2,17 балла (медиана 2; нижний квартиль 1,5; верхний квартиль 2; $p=0,0001$).

Выводы/заключение

Результаты этого исследования подтверждают данные о положительном эффекте РТМ на уменьшение фиброза кожи при ССД. При длительном наблюдении

отмечалось уменьшение кожного счета и увеличение ротовой апертуры, что коррелировало со снижением индекса активности заболевания и увеличением суммарной дозы РТМ.

РАЗВИТИЕ ЛЮПУС-НЕФРИТА У ПАЦИЕНТКИ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ COVID-19-ИНФЕКЦИИ

Герасименко А. Н.¹, Шумилова А. А.², Решетняк Т. М.^{1,2}, Лиля А. М.^{1,2}.

¹ ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ

² ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

Введение/цель

Системная красная волчанка (СКВ) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся системным поражением соединительной ткани с кожными, суставными и висцеральными изменениями. Поражение почек у пациентов с СКВ встречается в 80% случаев, при ювенильном дебюте заболевания эта цифра значительно выше. В декабре 2019 года зарегистрирована вспышка новой коронавирусной инфекции (COVID-19), которая быстро распространилась по всем континентам и странам и приняла характер пандемии. Пациенты с ревматическими заболеваниями составляют группу риска в отношении заболевания COVID-19 и неблагоприятного течения болезни. Инфицирование SARS-CoV-2 (как и другими вирусами) может вызывать обострение основного заболевания у данной группы пациентов. Цель: представить клинический случай развития тяжелого волчаночного нефрита (ВН) у пациентки с СКВ после перенесенной COVID-19.

Материал и методы

У пациентки Г., 20 лет, заболевание дебютировало остро в 16 лет на фоне полного благополучия с артритов, слабости, лихорадки, лейкопении, высокой иммунологической активности (АТ к ДНК >200 МЕ/мл). Проведена пульс-терапия глюкокортикоидами (ГК) суммарно 750 мг в/в капельно, постоянно принимала *per os* метилпреднизолон 6 мг/сут и гидроксихлорохин 200 мг/сут с достижением стойкой ремиссии. В мае 2020 года перенесла COVID-19 в среднетяжелой форме (КТ1–2) с фебрильной лихорадкой, обострением артритов, появлением и нарастанием одышки. Лабораторно выявлены анемия до 73 г/л, гипопроотеинемия 58,4 г/л, повышение креатинина до 176,0 мкмоль/л, АТ IgM к SARS-CoV-2–1,57. Получала антибактериальную терапию, ривароксабан 20 мг/сут в течение 1 месяца, НПВП. Лихорадка купирована, однако суставные боли усилились, одышка нарастала. Учитывая сохраняющийся суставной синдром и появление отеков нижних конечностей, пациентка госпитализирована в НИИ Ревматологии им. В. А. Насоновой.

Результаты/обсуждение

При обследовании в стационаре: нарастание анемии до 61 г/л, гипопроотеинемии до 50,0 г/л, нарушения азотовыделительной функции почек (креатинин крови 130,0 мкмоль/л, мочевины 18,00 ммоль/л, СКФ СКД EPI=88,09 мл/мин/1,73 м²), выявлена суточная протеинурия 1,4 г/сутки, высокая иммунологическая активность (hsCRP 35,6 мг/л, АНФ (HEp-2) 1/2560 h, cytopl, АТ к dsDNA >200,0 МЕ/мл, С3с 0,452 г/л, С40,091 г/л, Прямая проба Кумбса ++++); отеки нижних конечностей до середины бедра, аускультативно влажные хрипы в нижних отделах обоих легких. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки выявлен двусторонний гидроторакс, перикардит. Доза ГК *per os* увеличена до 40 мг/сут, проведена пульс-терапия ГК в суммарной дозе 1500 мг, получала антикоагулянтную терапию низкомолекулярными гепаринами, диуретики. В стационаре перенесла *herpes labialis*, что явилось противопоказанием инициации базисной иммуносупрессивной терапии. На фоне лечения купированы периферические отеки, серозиты и суставной синдром, однако сохраняются почечная артериальная гипертензия, анемия сложного генеза (Кумбс-позитивная+почечная).

Выводы/заключение

Заболевание COVID-19 для пациентки с СКВ явилось пусковым механизмом для развития ВН со слабым ответом на ГК-терапию и необходимостью рассмотрения варианта назначения цитостатической терапии с предварительным проведением биопсии почек для верификации класса ВН.

ВЕРОЯТНОСТЬ СПОНДИЛОАРТРИТА У БОЛЬНЫХ УВЕИТОМ

Годзенко А. А.^{1,3}, Разумова И. Ю.², Гусева И. А.³

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования».

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

³ ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой».

Увеит – гетерогенная группа воспалительных заболеваний глаз, часть из которых может быть ассоциирована со спондилоартритом (СпА). Вероятность наличия СпА зависит от клинических особенностей увеита.

Введение/цель

Цель: оценить вероятность СпА при разных формах увеита.

Материал и методы

208 пациентам с разными формами увеитов проведено обследование для выявления артрита, энтезита, дактилита и других клинических признаков СпА, выполнено HLA-типирование, рентгенография таза и МРТ крестцово-подвздошных суставов. Из 208 у 139 пациентов было острое рецидивирующее течение увеита, у 69 – хроническое; у 149 – изолированный передний увеит (ПУ), у 59 – с вовлечением задних отделов глаза; у 160 – 1-сторонний увеит, у 48 – 2-сторонний увеит; у 106 были В27-позитивны, 102 были В27-негативны. У 60 диагностированы различные варианты СпА (24 – АС, у 2 – РеА, у 38 – нССА). У 148 СпА не подтвердился (у 4 – болезнь Бехчета, у 2 – саркоидоз, у 4 – токсоплазмоз, у 29 – вирусный увеит, у 1 – синдром Фукса, у 2 – синдром Харада, у 2 – рассеянный склероз, у 104 – увеит неуточненной этиологии. Для каждого параметра увеита рассчитывались чувствительность (Se), специфичность (Sp), относительный риск (RR), доверительный интервал (CI), отношение правдоподобия (LR) с последующей оценкой вероятности СпА (Pr).

Результаты/обсуждение

Исходная вероятность СпА в группе больных с разными формами увеитов составила 28,8%, претестовые шансы (pretest odds) – 0,4. В результате обследования СпА выявлен у 45 (32,3%) из 139 больных с острым рецидивирующим увеитом и у 15 (21,7%) с хроническим, RR=1,49 CI (0,896–2,475), LR – 1,17; у 55 (36,9%) из 149 с ПУ и у 5 (8,5%) из 59 с панувеитом, RR=4,36, CI (1,8–10,3), LR – 1,43; у 51 (31,9%) из 160 с 1-сторонним увеитом и у 9 (18,7%) из 48 с 2-сторонним, RR=1,7, CI (0,9–3,1), LR – 1,14; у 56 (52%) из 106 В27-позитивных и у 4 (3,9%) из 102 В27-негативных RR=13,4, CI (5,1–35,8), LR – 2,7. С учетом претестовых шансов и отношения правдоподобия каждого параметра посттестовые шансы (posttest odds) СпА составили 2,7, что соответствует вероятности 67%.

Выводы/заключение

Комбинация таких признаков увеита, как локализация в переднем отрезке глаза, острое рецидивирующее течение, одностороннее поражение, HLA-B27 повышает вероятность СпА более чем в 2 раза.

БОЛЕЗНЬ БЕХЧЕТА (ББ): ФАКТОРЫ НЕБЛАГОПРЯТНОГО ПРОГНОЗА

Голоева Р. Г., Алекберова З. С.

ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой»

Введение/цель

ББ васкулит, при котором поражаются сосуды любого типа и калибра, отличается разнообразием клинических форм, наряду с легкими вариантами наблюдаются тяжелые, даже фатальные. Цель: определить факторы, влияющие на тяжесть ББ.

Материал и методы

Обследовано 95 больных с достоверной ББ. Среди больных преобладали лица мужского пола (70 мужчин, 25 женщин), соотношение М: Ж – 2,8:1. Возраст пациентов составил (медиана и интерквартильный разброс) 29 лет [22; 34], от 16 до 51 года, возраст начала болезни – 20 лет [14; 24]; продолжительность заболевания – 8 лет [4; 15].

Результаты/обсуждение

Дебют клинических проявления ББ (%): рецидивирующий афтозный стоматит — 63,1; поражение кожи — 12,6; язвы гениталий — 4,2; поражение глаз 6,3; суставной синдром — 7,4; поражение ЦНС — 2,1; ЖКТ — 2,1; тромбозы — 1; эпидидимит — 1. У 11,6% больных уже в самом начале имелись органические проявления ББ. У женщин в дебюте встречался чаще рецидивирующий афтозный стоматит (76% против 58,6%, $p=0,01$), в то время как органические проявления ББ в дебюте чаще наблюдались у мужчин (14% против 4% у женщин, $p=0,02$).

От первых симптомов болезни до формирования развернутой картины, позволяющей с уверенностью поставить диагноз ББ, требовалось в среднем 4,3 года [1; 6], 30,5% больных развивали полную клиническую картину ББ в течение 1 года. При изучении предшествующих болезни факторов только 12 больных отметили таковые, среди них частые ангины у 3 больных, переохлаждение у 2, стоматологическое вмешательство у 2, стресс у 2, *herpes labialis*, пункция фронтальной пазухи и аппендэктомия у 1 пациента. Другие больные не могли назвать причины, предшествовавшие ББ. Дебютировала ББ в среднем в 20 лет [14; 24]; до 16 лет у 30,5%, от 16 до 21 года — 22,1%, 21–30 лет — 36,8%, после 30 лет — 10,5%. У мужчин и женщин дебют ББ был приблизительно в одном возрасте. Корреляций в пользу влияния возраста дебюта на клиническую симптоматику ББ у больных разного пола не получено. Однако при анализе взаимосвязи пола пациента и тяжести ББ согласно Ch. Zouboulis установлена низкая степень (15,7%) среди мужчин и 44% у женщин ($p=0,009$), средняя степень соответственно 7,1 и 16%, ($p>0,05$), тяжелая форма ББ в 77 и 40% соответственно, ($p=0,001$). Риск развития последней формы ББ у мужчин оказался выше в 5 раз [OR = 5,06, 95% ДИ 1,7–15,1]. Фатальный исход ББ — у двух пациентов, обусловлен сосудистой патологией, разрыв аневризм легочных артерий, церебральный тромбоз. Следует подчеркнуть, что оба умерших больных были мужского пола 18 и 20 лет. Дебютным проявлением ББ в одном случае была множественная узловатая эритема голеней, во втором афтозный стоматит. Полная картина ББ сформировалась в течение года, однако диагноз ББ установлен на 3 и 7 году болезни.

Выводы/заключение

Начало ББ у большинства больных пришлось на возраст до 30 лет. У 11,6% больных уже в самом начале ББ имелись прогностически неблагоприятные проявления, сопряженные с мужским полом. Факторами неблагоприятного прогноза ББ являются мужской пол и молодой возраст до 30 лет.

ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ (СКВ)

Голоева Р. Г., Алекберова З. С.

ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой»

Введение/цель

Практически однозначно признается, что СКВ часто оказывает неблагоприятное влияние на течение беременности, ее материнские и плодные исходы. Цель: уточнить исходы беременности у пациенток с СКВ на основании ретроспективного анализа.

Материал и методы

В исследование включены 12 женщин 20–40 лет с СКВ, группу контроля составили 15 здоровых женщин, подобранных по возрасту. Диагноз СКВ установлен

Таблица. Исходы беременности

Беременность, <i>n</i>	СКВ, <i>n</i> =16	Контроль, <i>n</i> =15	<i>p</i>
Роды	9 (56,3%)	13 (87%)	0,00
Прерывание беременности	2 (12,5%)	0	0,00
Неблагоприятные исходы беременности	5 (31,2%)	2 (13%)	0,00
Неразвивающаяся беременность	4 (25%)	0	0,00
Выкидыш	1 (6%)	2 (13%)	ns

на основании классификационных критериев EULAR/ACR 2019 г. Проводилась оценка индекса повреждения SLICC, индекс активности болезни по шкале SLEDAI 2K. Все женщины заполнили тематическую анкету, содержащую клиническую симптоматику СКВ и акушерский анамнез (характер менструальной и репродуктивной функции, наличие генитальной и экстрагенитальной патологии, исходы предыдущих беременностей; перенесенные внутриматочные вмешательства, коагулопатии в анамнезе).

Результаты/обсуждение

Средний возраст больных с СКВ составил 33,5 [29; 38] лет, в группе контроля — 32,0 [26; 35] года. Средняя продолжительность болезни 11,5 [2,8; 18] года. Течение болезни: острое — 33%, подострое — 17%, хроническое — 50%. Активность болезни по SLEDAI 2K: низкая у 25%, умеренная — 33%, высокая — 42%. Индекс повреждения SLICC: отсутствуют повреждения — 17%, низкий — 50%, средний — 16,5%, высокий — 16,5%. Из 12 женщин с СКВ беременности имели 7 пациенток, в группе контроля из 15 женщин беременности были у 6.

Роды в обеих группах были естественные в срок. Неблагоприятные исходы беременности достоверно чаще наблюдались у пациенток 31% против 13% в контрольной группе, $p=0,001$. У двух женщин с СКВ с терапией в анамнезе циклофосфаном (суммарно 10,6 и 18,4 г) и низким уровнем АМГ (менее 1 нг/мл) беременности не наступали, несмотря на то что не использовали методы контрацепции. При анализе гинекологического анамнеза эпизоды нарушения менструального цикла достоверно чаще отмечали женщины с СКВ (50% против 20% в контроле, $p=0,001$). Гинекологические заболевания чаще встречались в группе обследуемых — у 50% пациенток с СКВ (хронический сальпингоофорит, кольпит, эндометриоз и эндометриодная миома матки, субсерозная миома матки, дисплазия шейки матки, эрозия шейки матки), в группе контроля только 1 женщина отметила гинекологическую проблему — тератому яичников, после удаления которых у нее было двое родов.

Выводы/заключение

Частота неблагоприятных исходов беременности значительно выше у пациенток с СКВ по сравнению с контрольной группой здоровых женщин.

АДИПОНЕКТИН И ДЕСТРУКТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ СУСТАВОВ У ПАЦИЕНТОВ С РАННИМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ БЕЗ ОПЫТА ПРИЕМА ПРОТИВРЕВМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Горбунова Ю. Н., Попкова Т. В., Алексеева О. Г., Черкасова М. В., Смирнов А. В.

ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой»

Введение/цель

Жировая ткань — активный эндокринный орган, который синтезирует адипокины (адипонектин, лептин

и др.). Обсуждается их связь с маркерами активности и воспалением при ревматоидном артрите (РА). Предполагают, что они индуцируют действие интерлейкина 6, фактора некроза опухоли α и металлопротеиназ в клетках синовиальной оболочки и ткани хряща, что в дальнейшем приводит к деструкции суставов. **Цель:** изучить взаимосвязь деструктивных изменений суставов (модифицированный счет Шарпа: счет эрозий, сужение суставной щели, общий суммарный счет) с уровнем адипонектина в сыворотке крови у пациентов с ранним РА до назначения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).

Материал и методы

Исследование включало 22 пациента с ранним РА (критерии ACR/EULAR, 2010), 57 [47–61] лет, продолжительность заболевания 7 [6; 10] месяцев, серопозитивных по IgM РФ и АЦЦП, с высокой активностью РА (DAS28 5,6 [5,1–6,5], SDAI 36,9 [26,5–45,3], CDAI 32,5 [22,0–43,5]) без опыта приема противоревматической терапии. Концентрацию адипонектина определяли иммуноферментным анализом ELISA (HumanAdiponectin, BioVendor, Brno, Czech Republic; DiagnosticsBiochemCanadaInc.). Оценка рентгенограмм кистей и стоп до начала приема БПВП проводилась с помощью модифицированного счета Шарпа (счет эрозий, сужение суставной щели, общий суммарный счет). Контрольную группу составили 30 здоровых доноров без ревматических заболеваний, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой.

Результаты/обсуждение

Средняя концентрация адипонектина в сыворотке больных РА была выше, чем в группе контроля: $39,8 \pm 36,2$ и $8,7 \pm 4,6$ нг/мл соответственно ($p=0,001$). Пациенты с ранним РА в зависимости от уровня адипонектина ($M \pm 3SD$) были разделены на 2 группы: I ($n=13$) – больные РА с уровнем адипонектина ≤ 26 нг/мл; II ($n=9$) – с уровнем адипонектина > 26 нг/мл. При сравнении группы достоверно различались по активности: DAS28 6,17 против 5,04; уровню СОЭ – 53,3 против 19,7 мм/ч и СРБ – 54,3 против 9,9 мг/л; счету эрозий – 0,9 против 4,3 ($p < 0,05$ во всех случаях) (табл.).

Выводы/заключение

У пациентов с ранним РА без опыта приема базисной противовоспалительной терапии при повышении уровня адипонектина свыше 26 нг/мл отмечаются более выраженные деструктивные изменения (счет эрозий) суставов, чем у больных РА с более низким уровнем данного адипокина.

Таблица 1. Характеристика групп в зависимости от уровня адипонектина

Показатели	Группа 1 ($n=13$)	Группа 2 ($n=9$)	P
	Адипонектин ≤ 26 нг/мл	Адипонектин > 26 нг/мл	
DAS28, баллы	6,1 [5,4–6,6]	5,04 [5,1–5,5]*	0,03
СОЭ, мм/ч	53,3 [37,0–56,0]	19,7 [15,0–22,0]*	0,01
СРБ, мг/л	54,3 [27,0–78,6]	9,9 [0,9–12,8]*	0,006
Счет эрозий	0,9 [0,0–1,0]	4,3 [0,0–6,0]*	0,04
Сужение суставной щели	52,4 [27,0–72,0]	71,8 [59,0–85,0]	0,1
Общий счет	53,3 [27,0–73,0]	76,1 [69,0–85,0]	0,1

Примечание: * различия между группами достоверны с $p < 0,05$.

ПРЕДИКТОРЫ СНИЖЕНИЯ МЫШЕЧНОЙ МАССЫ У БОЛЬНЫХ МУЖСКОГО ПОЛА С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Григорьева И. И., Раскина Т. А., Малышенко О. С.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Введение/цель

Цель: выявить предикторы снижения мышечной массы у больных мужского пола с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы

В исследование включены 79 мужчин в возрасте старше 50 лет с верифицированной ИБС (медиана возраста 63 (57; 66) года). Для оценки мышечной массы определяли общую площадь (см^2) поясничных мышц аксиального среза на уровне 3-го поясничного позвонка (L_{III}) методом мультиспиральной компьютерной томографии на 64-срезовом компьютерном томографе Somatom Sensation 64 (Siemens AG Medical Solution, ФРГ). Отношение полученного показателя площади скелетной мускулатуры к квадрату показателя роста пациента определяло «скелетно-мышечный индекс L_{III} » (СМИ). Пороговым значением СМИ считали $52,4 \text{ см}^2/\text{м}^2$. Построение прогностической модели риска снижения скелетно-мышечного индекса ниже порогового значения выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии. Отбор независимых переменных производился методом пошаговой прямой селекции с использованием в качестве критерия исключения статистики Вальда. Статистическая значимость полученной модели определялась с помощью критерия χ^2 . Пороговые величины параметров, ассоциированных со снижением СМИ, определяли при помощи ROC-анализа.

Результаты/обсуждение

По результатам бинарной логистической регрессии установлено, что значимыми предикторами снижения скелетно-мышечного индекса в настоящей работе явились показатели индекса массы тела (ИМТ), батареи коротких тестов физического функционирования (SPPB) и общего холестерина (ОХС). Часть дисперсии изучаемого отклика (СМИ), объяснимая с помощью логистической регрессии, в настоящей модели составила 57,9%. Показано, что увеличение ИМТ на $1 \text{ кг}/\text{м}^2$ уменьшает вероятность обнаружения сниженного скелетно-мышечного индекса в 1,5 раза (ОШ 0,657, 95% ДИ: 0,531–0,813), увеличение результата батареи коротких тестов физического функционирования на 1 балл – в 3,2 раза (ОШ 0,313, 95% ДИ: 0,145–0,677), а увеличение уровня ОХС на $1 \text{ ммоль}/\text{л}$, наоборот, ассоциировано с повышением риска снижения скелетно-мышечного индекса в 1,9 раза (ОШ 1,914, 95% ДИ: 1,166–3,141). По результатам ROC-анализа выявлено, что показатель ИМТ обладает достоверной прогностической способностью для выявления снижения СМИ. Пороговое значение ИМТ, обеспечивающее чувствительность 81,3% и специфичность 64,5%, составило $\leq 30,1 \text{ кг}/\text{м}^2$. Пороговой величиной SPPB, обеспечивающей чувствительность 52,1% и специфичность 74,2%, явился результат ≤ 10 баллов. Пороговая величина ОХС составила $> 4,7 \text{ ммоль}/\text{л}$ с чувствительностью 56,3% и специфичностью 87,1%.

Выводы/заключение

Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о наличии общих патогенетических механизмов саркопении и сердечно-сосудистых заболеваний, что обуславливает актуальность дальнейших исследований в этой области.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТИ И САРКОПЕНИИ У МУЖЧИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Григорьева И. И., Раскина Т. А., Летаева М. В.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава РФ»

Введение/цель

Цель: оценить минеральную плотность кости (МПК) у больных мужского пола с ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от состояния мышечной массы, силы и функции.

Материал и методы

В исследование включены 79 мужчин в возрасте старше 50 лет с верифицированной ИБС (медиана возраста 63 (57; 66) года). МПК (г/см^2) и T -критерий (стандартное отклонение, СО) шейки бедренной кости (ШБК) и поясничного отдела позвоночника (ПОП) оценивали методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) (Lunar Prodigy Primo (США)). Согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению остеопороза (2020 г.) для интерпретации данных DXA использованы следующие референсные интервалы: нормальные показатели МПК (T -критерий ≥ -1 СО), остеопения (ОПе) (T -критерий от -1 до $-2,5$ СО) и остеопороз (ОП) (T -критерий $< -2,5$ СО). Для оценки мышечной массы определяли общую площадь (см^2) поясничных мышц на уровне 3-го поясничного позвонка (L_{III}) методом мультиспиральной компьютерной томографии на 64-срезовом компьютерном томографе Somatom Sensation 64 (Siemens AG Medical Solution, ФРГ). Отношение полученного показателя площади скелетной мускулатуры к квадрату показателя роста пациента определяло «скелетно-мышечный индекс» (СМИ). Пороговым значением СМИ считали $52,4 \text{ см}^2/\text{м}^2$. Оценку мышечной силы выполняли с помощью механического кистевого динамометра. Мышечную функцию исследовали с помощью проб, составляющих батарею коротких тестов физического функционирования (SPPB). В соответствии с рекомендациями Европейской рабочей группы по изучению саркопении у пожилых людей (EWGSOP, 2010) пациенты были распределены в 3 группы: 31 больной без саркопении, 21 пациент с пресаркопенией и 27 больных с саркопенией.

Результаты/обсуждение

Остеопенический синдром в исследуемой когорте диагностирован у 34 (43%) пациентов: остеопения (ОПе) — у 31 (39%) больного, (остеопороз) ОП — у 3 (4%). Нормальные показатели МПК определены у 45 (57%) мужчин. Распространенность остеопенического синдрома у больных с саркопенией была значимо выше по сравнению с пациентами с пресаркопенией ($p=0,050$) и сопоставима с таковой у мужчин без саркопении ($p>0,050$). При сравнительном анализе выявлено достоверное снижение показателей МПК и T -критерия в ШБК у пациентов с саркопенией как по сравнению с показателями больных без саркопении ($p=0,009$ и $p=0,013$), так и по сравнению с таковыми у пациентов с пресаркопенией ($p=0,027$ и $p=0,024$). При сопоставлении МПК и T -критерия в ПОП в исследуемых группах больных значимых различий не получено ($p>0,050$). По результатам корреляционного анализа установлена умеренная положительная связь между показателями T -критерия ШБК и общей площадью скелетной

мускулатуры на уровне L_{III} ($r=0,396$, $p<0,001$). Аналогичная взаимосвязь установлена между МПК ШБК и общей площадью скелетной мускулатуры на уровне L_{III} ($r=0,387$, $p<0,001$ и $r=0,382$, $p=0,001$ соответственно). Установлена прямая корреляционная связь слабой силы СМИ с МПК и T -критерием ШБК ($r=0,282$, $p=0,017$ и $r=0,253$, $p=0,033$ соответственно). Показатели кистевой динамометрии правой и левой руки достоверно положительно коррелировали с T -критерием ШБК ($r=0,233$, $p=0,050$ и $r=0,234$ и $p=0,050$ соответственно) и МПК этой области ($r=0,257$, $p=0,031$ и $r=0,247$ и $p=0,038$ соответственно).

Выводы/заключение

Полученные результаты свидетельствуют об ассоциации пресаркопении и саркопении у больных ИБС со снижением МПК ШБК, что позволяет обсуждать наличие общих патогенетических механизмов костно-мышечного взаимодействия.

КОНЦЕНТРАЦИЯ МЕТАБОЛИТОВ МЕТОТРЕКСАТА В ЭРИТРОЦИТАХ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ У ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ КАТЕГОРИЙ

Гриднева Г. И.¹, Муравьев Ю. В.¹, Глухова С. И.¹, Аронова Е. С.¹, Кудрявцева А. В.¹, Баймеева Н. В.²

¹ ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой»

² ФГБНУ НЦПЗ

Введение/цель

Метотрексат (МТ) — «якорный» широко доступный препарат для лечения ревматоидного артрита (РА), поэтому разработка терапевтического лекарственного мониторинга для больных РА остается актуальной задачей. Цель данной работы — изучить концентрации активных метаболитов МТ — полиглутаматов (МТПГ) в эритроцитах больных ревматоидным артритом (РА) с разным ответом на лечение МТ в течение 3 месяцев и больше. Оценить соотношение метаболитов МТ в эритроцитах больных старше и младше 60 лет.

Материал и методы

В исследование включены 60 пациентов РА (78% женщин и 22% мужчин), получавших МТ парентерально в дозе не менее 20 мг в неделю в течение не менее 12 недель. Больные были разделены на 2 группы в соответствии с ответом на терапию по критериям EULAR. Группа 1 ($n=30$) — больные с хорошим и удовлетворительным ответом, группа 2 ($n=30$) — больные с отсутствием ответа на терапию. В эритроцитах венозной крови после однократного замораживания и размораживания в стабильных температурных условиях методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием определяли концентрацию моноглутамата МТ, а также основных метаболитов МТ-полиглутамат с 2, 3, 4 и 5 глутаматными остатками.

Результаты/обсуждение

Средняя еженедельная доза МТ, рассчитанная на 1 м^2 тела, не различалась в группах и составила $22 \pm 0,4$ мг в неделю подкожно. Уровни суммарного количества полиглутаматов эритроцитов статистически значимо не различались в зависимости от лечебного эффекта. Выявлен статистически значимо более высокий уровень МТПГ4 у больных группы 1 ($26,4 \pm 6,1$ нмоль/л) в отличие от группы 2 ($22,1 \pm 6,8$ нмоль/л) ($p=0,023$). Уровень МТПГ4 ниже $22,5$ нмоль/л соответствовал недостаточному лечебному

эффекту МТ, что было показано с помощью ROC-анализа (площадь под кривой 0,672, (ДИ 950,536–0,808); $p=0,022$). Для достижения цели исследования пациенты были в дальнейшем разделены на 2 группы: 60 лет и старше ($n=23$), и младше 60 лет ($n=37$). Не было выявлено различий в длительности терапии МТ, величине кумулятивной дозы МТ, количеству эритроцитов и суммарному объему эритроцитов. Выявлены статистически значимые различия Δ DAS28: 0,6 [0,0; 2,4] в группе больных 60 лет и старше и 1,7 [0,2; 3,6] у пациентов младше 60 лет. Концентрация МТПГ, как общего, так и каждого в отдельности, не различались в группах больных старше либо младше 60 лет.

Выводы/заключение

Для эффективного лечения больных РА целевым уровнем МТПГ₄ в эритроцитах при назначении оптимальных доз МТ (10–15 мг/м²) можно считать 22,5 нмоль/л и более. Концентрация метаболитов МТ отличалась в группах больных старше либо младше 60 лет.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ МОНИТОРИНГ МЕТОТРЕКСАТА И ЕГО МЕТАБОЛИТОВ В ЭРИТРОЦИТАХ И МОНОНУКЛЕАХ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Гриднева Г. И.¹, Муравьев Ю. В.¹, Сыгырта В. С.¹, Самаркина Е. Ю.¹, Глухова С. И.¹, Аронова Е. С.¹, Кудрявцева А. В.¹, Баймеева Н. В.²

¹ ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой»

² ФГБНУ НЦПЗ

Введение/цель

Терапевтический лекарственный мониторинг метотрексата (МТ) может стать ключевым инструментом для ранней коррекции лечебной тактики у больных, начавших лечение МТ. Цель исследования — изучить изменения концентрации МТ и его метаболитов в эритроцитах (ЭР) и мононуклеах (МО) у больных ревматоидным артритом (РА), которым впервые назначен МТ, в динамике, а также зависимость уровня метаболитов МТ в клетках крови от точного следования схеме терапии.

Материал и методы

В проспективное исследование включено 33 больных (26 женщин, 7 мужчин) в возрасте 53,2±11,7 года с диагнозом РА согласно критериям ACR/EULAR 2010. ИМТ составил 26,5±4,6 кг/м². Всем больным был назначен МТ из расчета 10–15 мг/м² поверхности тела. Определение в ЭР и МО моноглутамата МТ, а также основных метаболитов МТ: полиглутамата с 2, 3 и 4 глутаматными остатками (МТПГ 2–4) проводилось методом тандемной хромато-масс-спектрометрии на 4, 12 и 24-й неделях.

Результаты/обсуждение

Попарное сравнение концентраций МТ, а также полиглутаматов 2–4 по методу Wilcoxon не выявило статистически значимых различий на неделях 4, 12 и 24. Концентрация исследуемых метаболитов МТ не коррелировала с величиной ИМТ, кумулятивной дозой МТ, частотой развития нежелательных реакций. На 4 неделе терапии среди курильщиков суммарное количество МТПГ 2–4 в МО свободного МТ, МТПГ2 были статистически значимо ниже, чем у некурящих ($p=0,006$ и $0,001$ соответственно). На 12 неделе концентрация свободного МТ, МТПГ2, в МО была также ниже у курильщиков (МТ 11,2 [2,6; 21,9], 7-ОН-МТ 2,1 [0,5; 10,4], МТПГ20,5 [0,1; 1,3]) нмоль/л, чем у некурящих (МТ 46,5 [25,3; 97,5], МТПГ28,2

[4,1; 32,9]) нмоль/л, $p=0,02$, $0,01$ и $0,003$ соответственно. Для изучения влияния пропусков введений на концентрацию метаболитов МТ проводилось сравнение групп больных, пропускавших введения МТ (вне зависимости от причины и количества пропусков) и не пропускавших введения. К 4-й неделе только у 1 больного имелось отклонение от схемы терапии. К 12-й неделе у 11 (33%) больных выявлено отклонение от схемы терапии, однако различия концентраций метаболитов МТ как в ЭР, так и в МО не выявлены ($p>0,05$ во всех случаях). 24 недели наблюдения завершили 29 больных. У 19 (57,6%) больных выявлено нарушение схемы терапии, однако различия концентраций метаболитов МТ как в ЭР, так и в МО не выявлены ($p>0,05$ во всех случаях).

Выводы/заключение

У курильщиков отмечено низкое содержание МТПГ в МО. Уровень МТПГ4 в МО медленнее нарастает у больных с большей длительностью заболевания. На ранних этапах лечения (до 24 недель) концентрация метаболитов МТ не различалась в группах больных, пропустивших 1–2 введения МТ, и не имевших пропусков.

ОСОБЕННОСТИ КАПИЛЛЯРОСКОПИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ (ССД) В СОЧЕТАНИИ С ПОЛИ/ДЕРМАТОМИОЗИТОМ (ПМ/ДМ) И РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ (РА)

Десинова О. В., Старовойтова М. Н., Ананьева Л. П. ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой»

Введение/цель

Один из важных факторов локального и общего патогенеза ССД — нарушения микроциркуляции. Наиболее информативным и в то же время простым методом является широкопольная видеокапилляроскопия ногтевого ложа. Цель: выявить особенности капилляроскопической картины в группах ССД-ПМ/ДМ и ССД-РА.

Материал и методы

Широкопольная видеокапилляроскопия ногтевого ложа II–V пальцев обеих кистей проводилась 68 больным ССД-ПМ/ДМ и 32 с ССД-РА с помощью бинокулярного микроскопа фирмы Leica MZ6 при увеличении $\times 20$ и анализировалась в соответствии с характером поражения кожи, лежащим в основе выделения диффузной и лимитированной форм ССД.

Результаты/обсуждение

Наиболее характерными для ССД-ПМ/ДМ были специфичные для ССД расширения капиллярных петель, которые наблюдались у всех пациентов, у половины имелись признаки активного типа поражения микроциркуляции в виде «бессосудистых полей» (50%) и геморагий (51,5%), связанных с генерализованным спазмом микрососудов на ранних этапах заболевания и развитием процессов склерозирования на поздних. Изменения морфологии капилляров, заключающиеся в различной степени извитости капиллярных петель, имелось у 63%, преобладали кустовидные капиллярные петли и мегакапилляры; у более половины имелась дезориентация капиллярных петель ногтевого ложа и развитие подсосочковых сплетений. Активный тип склеродермических изменений имелся у 54%. Отмечена связь капилляроскопических изменений с лабораторной воспалительной активностью мышечного синдрома и иммунологическими нарушениями: достоверно чаще развивались мегакапилляры ($p<0,02$),

дезорентация капиллярных петель ($p<0,02$) и кустовидные капилляры ($p<0,04$) у пациентов с выраженным мышечным синдромом и повышенным КФК, наличием АНФ и развитием гемморрагий ($p<0,03$). Для ССД-РА также были характерны специфичные для ССД расширения капиллярных петель, наблюдаемые у всех пациентов, имелись признаки активного типа поражения микроциркуляции в виде «бессосудистых полей» (37,5%) и гемморрагий (28%). Изменения морфологии капилляров имелось у 69%, одинаково преобладали кустовидные и причудливые по форме капилляры, а также у 37,5% имелась дезориентация капиллярных петель ногтевого ложа. Мегакапилляры и развитие подсосочковых сплетений в данной группе встречались значительно реже, в 16%. Достоверно чаще отмечалось развитие причудливых капиллярных петель у больных с высокой воспалительной активностью заболевания ($p<0,03$).

Выводы/заключение

Таким образом, широкополная видеокапилляроскопия ногтевого ложа выявила «смешанный» характер капилляроскопических изменений, где имелись специфичные для ССД (расширение капилляров, аваскулярные поля, гемморрагии) и для ПМ/ДМ (кустовидные и мегакапилляры, дезориентация капиллярных петель ногтевого ложа и развитие подсосочковых сплетений), для РА (причудливые изменения капиллярных петель).

КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ФИЛГОТИНИБА В ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ 7 КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Genovese M. C.¹, Winthrop K.², Tanaka Y.³, Takeuchi T.⁴, Kivitz A.⁵, Matzkies F.⁶, Ye L.⁶, Jiang D.⁶, Guo Y.⁶, Bartok B.⁷, Besuyen R.⁷, Burmester G. R.⁸, Gottenberg J.-E.⁹

¹ Стэнфордский университет, Стэнфорд, Калифорния, США

² Орегонский университет здоровья и науки, Портленд, Орегон, США

³ Университет гигиены труда и окружающей среды Японии, Китакюсю, Япония

⁴ Медицинская школа Университета Кейо, Токио, Япония

⁵ Центр клинических исследований «Альтуна», Дункансвилль, Пенсильвания, США

⁶ Компания «Гилеад Сайенсиз Инк.», Фостер-Сити, Калифорния, США

⁷ Фармацевтическая научно-исследовательская компания «Галапагос БВ», Лейден, Нидерланды

⁸ Университетский медицинский центр Шарите, Берлин, Германия

⁹ Больница Страсбургского университета, Страсбург, Франция

Введение/цель

Применение филготиниба (ФИЛ), перорального, селективного ингибитора янус-киназы 1 (JAK1), обеспечивает клинически значимое улучшение у пациентов с ревматоидным артритом (РА), в том числе уменьшение выраженности клинических проявлений и симптомов, улучшение физического функционирования и качества жизни, а также замедление рентгенографического прогрессирования. Эти данные были получены в рамках комплексной программы клинических исследований, включавшей 4 исследования III фазы (FINCH 1–4; NCT02889796,

NCT02873936, NCT02886728, NCT03025308) и три исследования II фазы (DARWIN 1–3; NCT01668641, NCT01894516, NCT02065700), в которых участвовали пациенты с ранним РА и с недостаточным ответом на терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Цель исследования — оценить долгосрочную безопасность ФИЛ по результатам 7 клинических исследований.

Материал и методы

Возникшие в ходе лечения нежелательные явления (НЯ) из клинической программы ФИЛ были объединены и представлены для пациентов, получавших ФИЛ 200 мг или ФИЛ 100 мг один раз в день (включая пациентов, переведенных на ФИЛ с плацебо (ПЛ), метотрексата (МТ), адалимумаба (АДА) или другой дозы ФИЛ), а также для пациентов, которые в рамках всех 7 исследований получали ПЛ, МТ и АДА. Для каждого лечения рассчитали скорректированную по величине воздействия препарата частоту развития (Exposure-adjusted incidence rates, EAIR) НЯ на 100 пациенто-лет (Пал). Частота возникновения и общее число пациентов с НЯ и расчет показателя Пал воздействия проводили с учетом периода между первой и последней дозой препарата. Серьезные нежелательные сердечно-сосудистые события (МАСЕ) и случаи венозной тромбоэмболии (ВТЭ) централизовано подтверждались независимым комитетом.

Результаты/обсуждение

В 7 исследованиях 4057 пациентов с РА (2227 пациентов получали ФИЛ в дозе 200 мг и 1600 пациентов — в дозе 100 мг) получили >1 дозы препарата, что составило 5493 ПЛ воздействия (3079,2 Пал для ФИЛ 200 мг; 1465,3 Пал для ФИЛ 100 мг) (табл.). EAIR для серьезных НЯ и НЯ, приведшие к смерти, у пациентов, получавших ФИЛ, была сопоставимой с таковой у пациентов, получавших ПЛ, АДА или МТ, при этом дозозависимого эффекта отмечено не было (рис. 1). EAIR для опоясывающего герпеса (ОГ) и оппортунистических инфекций приведена на рисунке 2. EAIR для ОГ в целом была низкой, численно несколько выше в группе ФИЛ по сравнению с группой ПЛ и АДА и такой же, как в группе МТ. EAIR для серьезных инфекций была сопоставимой у пациентов, получавших ФИЛ 100 мг и АДА, и численно несколько ниже у пациентов, получавших ФИЛ 200 мг и МТ. Частота развития оппортунистических инфекций (включая активную форму туберкулеза) в целом была низкой; EAIR у пациентов, получавших ФИЛ, была сопоставима с группой ПЛ и численно ниже, чем в группе АДА и МТ. Частота развития МАСЕ и ВТЭ была численно ниже у пациентов, получавших ФИЛ, по сравнению с пациентами, получавшими ПЛ (рис. 1). Частота развития злокачественных новообразований, включая немеланомный рак кожи, в целом была низкой, в том числе у пациентов, получавших ФИЛ (рис. 1).

Таблица. Общая частота приема исследуемых препаратов в рамках 7 исследований

	Количество пациентов	Пациенто-лет воздействия
ФИЛ 200 мг	2227	3079,2
ФИЛ 100 мг	1600	1465,3
АДА	325	290,1
МТ	416	356,2
ПЛ	781	302,4

Примечание: пациент мог учитываться в >1-й группе лечения. АДА — адалимумаб, ФИЛ — филготиниб, МТ — метотрексат, ПЛ — плацебо.

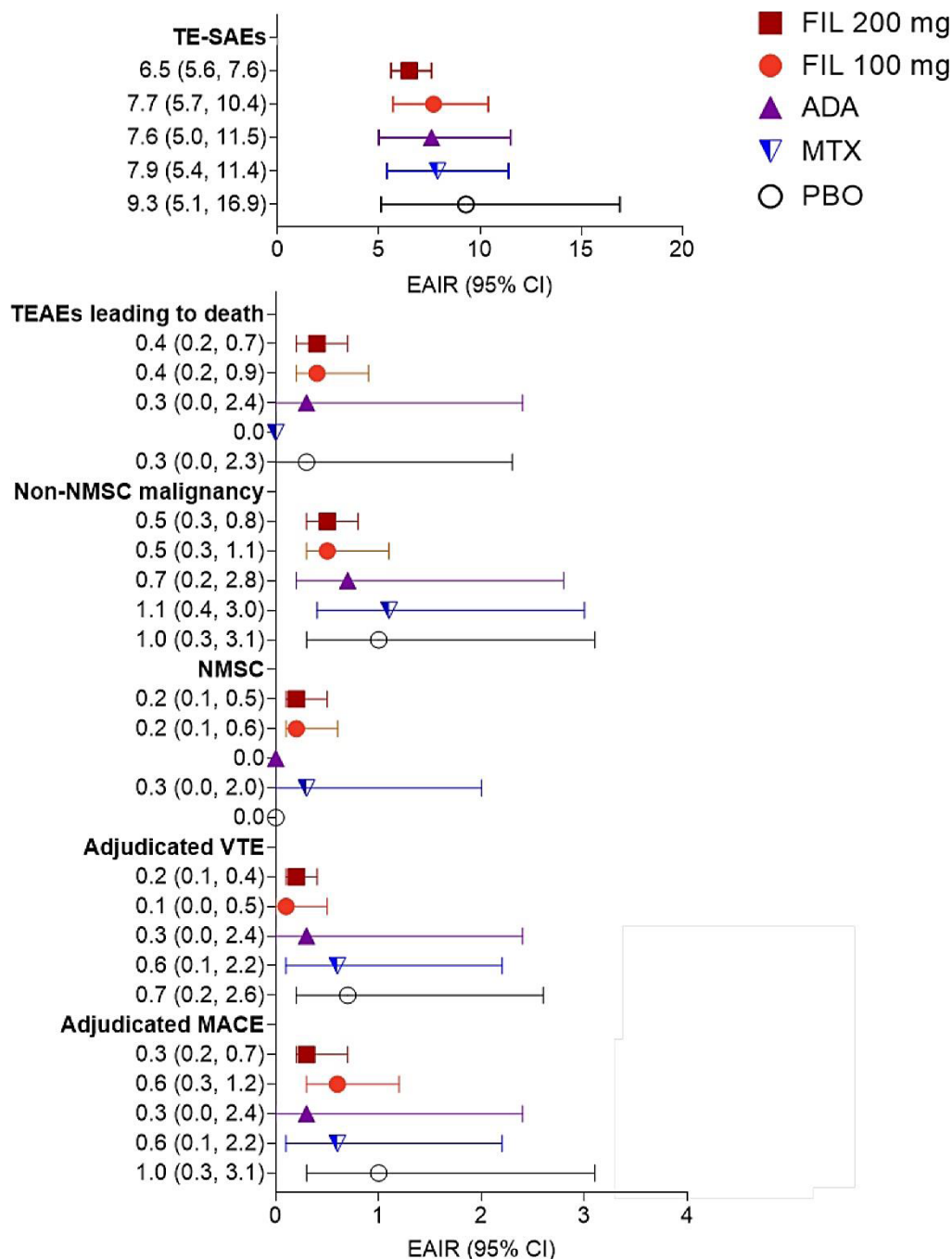


Рис. 1. Частота развития серьезных НЯ, возникших в ходе лечения, смертельных исходов, злокачественных новообразований, ВТЭ и MACE в каждой группе лечения на 100 пациенто-лет

ДИ: доверительный интервал; FIL, филгоцитин; MACE: серьезные нежелательные сердечно-сосудистые события; MT: метотрексат; НМПК, немеланомный рак кожи; ВТЭ, венозная тромбоземболия.

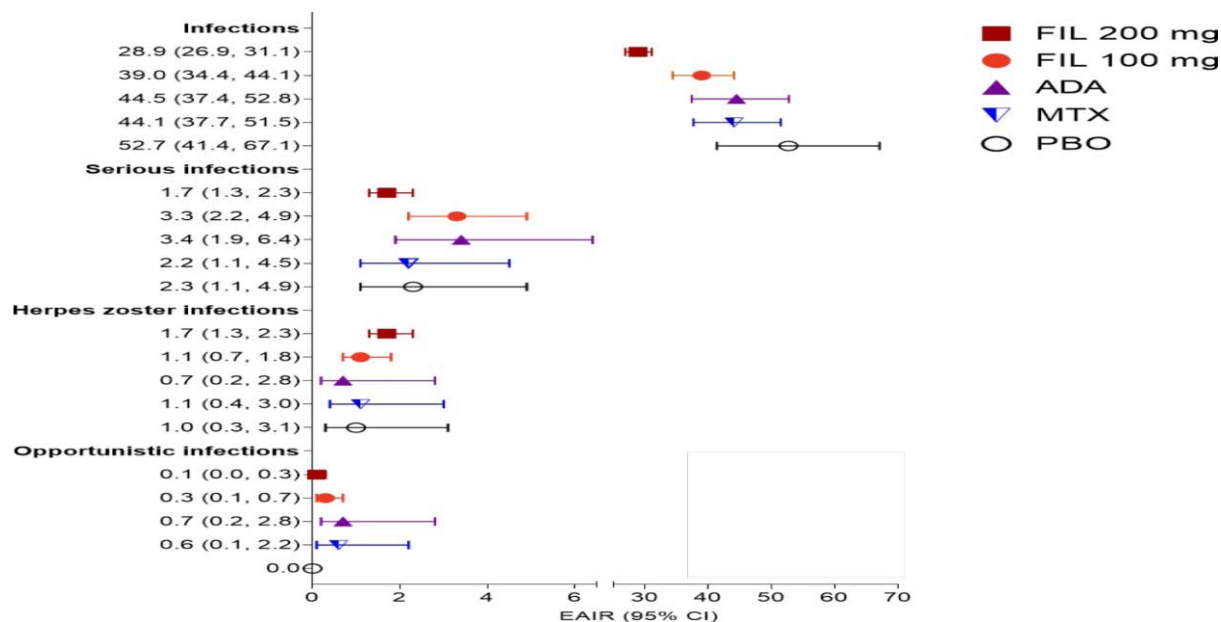


Рис. 2. Частота развития инфекций в каждой группе лечения на 100 пациенто-лет

Выводы/заключение

При проведении данного комплексного анализа было установлено, что ФИЛ хорошо переносился, и новых данных по безопасности идентифицировано не было. Клинически значимого дозозависимого влияния на безопасность не наблюдалось. Случаи МАСЕ и ВТЭ были редкими. Частота развития серьезных инфекций была низкой; реактивация ОГ наблюдалась редко. Данные по безопасности согласуются с селективным ингибированием JAK1 и свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности и переносимости ФИЛ у пациентов с РА.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВИТАМИНА D У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Добровольская О. В., Ефремова А. О., Самаркина Е. Ю., Феклистов А. Ю., Черкасова М. В., Торопцова Н. В.

ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой»

Введение/цель

В условиях мултиморбидности и полипрагмазии знания уровня витамина D в сыворотке крови необходимо для персонализированной терапии у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ). **Цель:** оценить частоту гиповитаминоза и дефицита витамина D у пациентов с различными РЗ.

Материал и методы

В исследование включены 172 пациента с РЗ и 53 человека без воспалительных РЗ, сопоставимых по возрасту. Больные РЗ были представлены: системная склеродермия (ССД) – 102 человека, псориатический артрит (ПсА) – 30, ревматоидный артрит (РА) – 40 пациентов. Забор крови осуществлялся в осенне-зимний период. Исследование концентрации витамина D (25 (ОН)D) в сыворотке крови проводилось на иммунохемилюминесцентном анализаторе Cobas E411 с использованием коммерческого набора реагентов для определения витамина D VITD-T, Roche.

Результаты/обсуждение

Средняя концентрация 25 (ОН)D составила $19,83 \pm 11,06$ нг/мл у пациентов с ССД,

$20,29 \pm 10,28$ нг/мл – у больных с ПсА, $15,91 \pm 7,48$ нг/мл – у больных РА и $23,29 \pm 8,61$ нг/мл у лиц контрольной группы. Уровень 25 (ОН)D был в среднем достоверно ниже у лиц с ССД и РА по сравнению с контрольной группой ($p=0,035$ и $p<0,001$ соответственно). Между пациентами с ПсА и контрольной группой различий в уровне витамина D не выявлено. Среди всех обследованных лишь 24% лиц без РЗ и 23% – с ПсА имели нормальный уровень (≥ 30 нг/мл) 25 (ОН)D в сыворотке крови, что было достоверно больше, чем в группах пациентов с РА и ССД (6 и 9% соответственно). Гиповитаминоз D (≥ 20 – <30 нг/мл) диагностирован у 20% человек с РА, 27% – с ПсА, 30% – с ССД и у 49% группы контроля, а дефицит витамина D (<20 нг/мл) – у 74, 50, 61 и 27% лиц соответственно. Не было выявлено значимых различий в концентрации 25 (ОН)D в сыворотке крови между лицами моложе и старше 65 лет, а также в зависимости от величины ИМТ. У 96% лиц с РЗ, имевших остеопороз по данным денситометрического обследования, выявлялся гиповитаминоз или дефицит витамина D, что было достоверно чаще, чем при наличии остеопении или нормальной минеральной плотности костной ткани (у 86 и 76% соответственно, $p<0,05$).

Выводы/заключение

Дефицит и недостаточность витамина D выявлены с высокой частотой как в группе больных РЗ, так и у здорового контроля. Достоверно чаще дефицит 25 (ОН)D выявлялся при РА и ССД, а также при наличии у пациентов остеопороза независимо от нозологической формы РЗ.

МЕЗЕНТЕРИАЛЬНЫЙ ПАННИКУЛИТ В ПРАКТИКЕ РЕВМАТОЛОГА

Егорова О. Н., Белов Б. С.

ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой»

Введение/цель

Мезентериальный панникулит (МПн) является редким состоянием, которое характеризуется хроническим неспецифическим воспалением жировой ткани брыжейки кишечника, сальника, пред- и забрюшинной областей. Заболевание расценивается как системный вариант идиопатического лобулярного панникулита (ИЛП). **Цель:**

изучение особенностей клинической картины и данных дополнительных исследований МПн как одного из вариантов ИЛП.

Материал и методы

Обследовано 67 пациентов (мужчин 7, женщин 43, возраст от 32 до 71 года) с верифицированным диагнозом ИЛП, которые наблюдались в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой в течение 10 лет.

Результаты/обсуждение

у 12 больных (3 мужчин и 9 женщин) в возрасте $50,42 \pm 11,38$ года выявлен МПн с длительностью заболевания 16 [8; 60] мес. Никто из пациентов с МПн не имел тяжелых сопутствующих заболеваний, включая онкологические. У 8 (66,6%) больных выявлен повышенный индекс массы тела. Дебют заболевания в 100% случаев характеризовался болью в животе, тошнотой и субфебрильной температурой тела. При физикальном осмотре у 7 больных выявлены умеренно болезненные гиперемированные узлы на туловище (3) и верхних/нижних конечностях (4). У 6 больных в брюшной полости пальпировались мягкие образования различной величины. При оценке лабораторных показателей у 7 больных отмечено повышение СОЭ и СРБ, у 5 — периодическое повышение трансаминаз и фактора некроза опухоли α . Других отклонений лабораторных показателей не выявлено. С помощью инструментальных методов (ультразвуковое исследование, компьютерная томография) определены дополнительные образования в брыжейке тонкой кишки, напоминающие уплотненную жировую ткань. Дополнительно проведены позитронно-эмиссионная томография (6 больных), биопсия кожи и подкожно-жировой клетчатки из области уплотнения (7) и пункционная биопсия из утолщенного сегмента брыжейки тонкого кишечника (2). Диагноз МПн верифицирован во всех случаях. Лечение проводили глюкокортикоидами (у 10 пациентов), цитостатическими (7) и аминохинолиновыми (2) препаратами, сульфасалазином (3). Терапевтический эффект отмечен у 10 больных.

Выводы/заключение

Выявленные особенности течения МПн при ИЛП будут способствовать диагностике и улучшению прогноза у данной когорты больных.

ПАННИКУЛИТЫ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Егорова О. Н., Белов Б. С.

ФГБНУ «НИИР им В. А. Насоновой»

Введение/цель

Панникулиты (Пн) нередко выступают в качестве одного из симптомов ревматических заболеваний (РЗ), что может быть причиной поздней диагностики основного заболевания. Истинное клиническое и прогностическое значение Пн при РЗ остается недооцененным, что послужило основанием для проведения настоящего исследования. **Цель** исследования: изучить клинико-лабораторные особенности Пн в современной ревматологической клинике.

Материал и методы

В исследование включены 687 пациентов с Пн (613 женщин и 74 мужчины, средний возраст $39,7 \pm 11,31$ и $41,2 \pm 12,57$ года соответственно) с преимущественным направительным диагнозом «Узловатая эритема» (59%), «Панникулит» (28%), «Ревматические заболевания» (РЗ) (9%), находившиеся на амбулаторном и/или

стационарном лечении в течение 10 лет. Все пациенты обследованы по разработанному нами диагностическому алгоритму: общеклиническое, иммунологическое и гистологическое обследования, компьютерная томография органов грудной клетки, туберкулиновые пробы.

Результаты/обсуждение

Пн при РЗ диагностирован у 139 пациентов (117 женщин и 22 мужчины, средний возраст $40,44 \pm 14,97$ года), средняя длительность заболевания — $31,00 [0,1; 540]$ мес. Большинство случаев (48%) составили больные с идиопатическим лобулярным Пн (ИЛП), относящимся к группе системных поражений соединительной ткани (М 35,6), а также с системной красной волчанкой и болезнью Бехчета (по 13%), ревматоидным артритом (8%), дерматомиозитом (6,4%) и т. д. Совпадение направительного и окончательного диагнозов составило 35%. Среди обследованных преобладали пациенты с хроническим течением и II–III степенью активности РЗ, суставным и миастеническим синдромами. У 54 больных (38,84%) отмечались умеренно болезненные (ВАШ боли $49,02 \pm 28,85$ мм) симметричные (86,46%) уплотнения количеством от 5 до 10 узлов во II (37,40%) или III стадии (53,23%) с локализацией на передней (87,05%) или латеральной (73,18%) поверхностях бедер (66,90%). У 60,43% больных выявлены поствоспалительные изменения кожи и ПЖК по типу «блюдца». В исследуемой группе Пн представлен всеми формами, преимущественно узловой (64,02%). Мезентериальная форма была характерна только для ИЛП. Исследование показало, что стадия узла не зависела от нозологической принадлежности Пн, возраста и длительности болезни, но была связана с клинической симптоматикой и активностью основного заболевания. Вид Пн и активность основного заболевания определяют подходы к лечению.

Выводы/заключение

Результаты работы подтверждают трудности диагностики Пн при РЗ, что может быть причиной неадекватного лечения этих больных.

ЧАСТОТА НИЗКОЙ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ, ПАДЕНИЙ И ПЕРЕЛОМОВ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

Ефремова А. О., Добровольская О. В., Демин Н. В.,

Торопцова Н. В.

ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой»

Введение/цель

Снижение минеральной плотности кости (МПК) — частое осложнение ревматических заболеваний. **Цель:** определить частоту сниженной МПК, падений, низкоэнергетических переломов (НП) и 10-летнюю вероятность нового перелома у пациентов с системной склеродермией (ССД).

Материал и методы

В исследование включены 188 пациентов с ССД: 156 женщин (средний возраст 51 ± 13 лет), из них 103 в постменопаузе, и 32 мужчины (средний возраст 53 ± 14 лет). Всем пациентам проведена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия. МПК оценивали в поясничном отделе позвоночника (L1–L4), шейке бедра (ШБ) и проксимальном отделе бедра в целом (ПОБ). 10-летнюю вероятность новых переломов для женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет определяли с использованием инструмента FRAX®. Для оценки частоты падений и переломов проведен опрос пациентов по унифицированной анкете.

Результаты/обсуждение

Сниженная МПК выявлена у 68% женщин и 55% мужчин. У женщин в постменопаузе и мужчин 50 лет и старше остеопения обнаружена у 30 и 32%, а остеопороз (ОП) — у 50 и 23% пациентов соответственно. В группе женщин до менопаузы ОП диагностирован у 21%, а среди мужчин до 50 лет — у 14% обследованных. МПК в L1–L4, ШБ и ПОБ коррелировала с индексом массы тела (ИМТ) ($r=0,3$, $p=0,030$; $r=0,41$, $p=0,003$; $r=0,49$, $p=0,0002$ соответственно) и длительностью постменопаузального периода у женщин ($r=-0,56$, $p=0,023$; $r=-0,66$, $p=0,006$; $r=-0,63$, $p=0,009$ соответственно). МПК L1–L4 и ШБ негативно коррелировала также с возрастом ($r=-0,22$, $p=0,045$; $r=-0,23$, $p=0,016$ соответственно), длительностью ССД ($r=-0,32$, $p=0,037$; $r=-0,31$, $p=0,046$ соответственно). С кумулятивной дозой глюкокортикоидов (ГК) обратно коррелировала только МПК L1–L4 ($r=-0,31$, $p=0,024$). 46 (25%) пациентов сообщили о падениях за год, предшествовавший опросу. Среди них у 2 человек падение привело к перелому. 48 (26%) больных ССД имели НП в анамнезе, а 8 (5%) женщин имели два или более переломов. Частота НП составила 35, 8 и 25% среди женщин в постменопаузе, женщин репродуктивного возраста и мужчин 50 лет и старше соответственно. Наиболее частыми локализациями переломов были дистальный отдел предплечья и позвонки: 13 (7%) и 26 (14%) больных соответственно; по 5 (3%) пациентов сообщили о переломах дистального отдела голени и шейки плечевой кости, а 7 (4%) человек — о других локализациях. Ни у одного пациента не было перелома бедра в анамнезе. У пациентов со сниженной МПК риск падений и НП был более чем в 2 раза выше, чем у пациентов с нормальной МПК (ОШ 2,93 [95% ДИ 1,11; 8,01], $p=0,016$ и ОШ 2,58 [95% ДИ 1,04; 6,6], $p=0,025$ соответственно). 10-летняя вероятность всех остеопоротических переломов составила $18,4 \pm 9,6\%$ у женщин и $9,7 \pm 8,6\%$ у мужчин, а перелома ПОБ — $3,5 \pm 3,7$ и $1,5 \pm 3,9\%$ соответственно. У 55% женщин и 4% мужчин выявлено превышение порога терапевтического вмешательства для соответствующего возраста.

Выводы/заклучение

Сниженная МПК диагностирована у 68% женщин и 55% мужчин с ССД. Выявлены корреляции между МПК и возрастом, ИМТ, длительностью постменопаузы. Обнаружены ассоциации с факторами, связанными с самим заболеванием: длительностью ССД и кумулятивной дозой ГК. Высокий риск переломов по FRAX выявлен у 55% женщин и 4% мужчин, что требовало назначения противоостеопоротического лечения.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ СРЕДИ БОЛЬНЫХ, ИНФИЦИРОВАННЫХ SARS-COV-2 В КАЗАХСТАНЕ

Иванова Р.Л.¹, Горемыкина М.В.¹, Егоров С.В.²

¹ НАО «Медицинский университет Семей», Казахстан

² Школа естественных, социальных и гуманитарных наук, Назарбаев Университет

Введение/цель

Пандемия коронавирусной инфекции обозначила необходимость изменения тактики ведения пациентов с ревматическими заболеваниями.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 16 историй болезни пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ),

находившихся в провизорных и инфекционных стационарах Казахстана с подозрением на COVID-19 и подтвержденными случаями инфекции в период с марта по май 2020 года. Медиана возраста пациентов составила 59,5 года [49,5–78,0], из них большинство (75%) были женщины казахской национальности (62,6%). Статистическая обработка данных проведена с помощью программы SPSS.

Результаты/обсуждение

Низкая степень тяжести коронавирусной инфекции отмечена у 8 (50%) пациентов, средняя — у 2 (12,5%), тяжелая и крайне тяжелая степень встречалась в одинаковом количестве случаев — у 3 (18,8%) больных соответственно. Вирусная пневмония была подтверждена рентгенологически у 5 (31,3%), бронхит — у 2 (12,5%), изменения в легких отсутствовали у 9 (56,3%). Большинство больных страдали остеоартритом (ОА) — 43,8%, ревматоидный артрит был ранее диагностирован у 18,8%, системная красная волчанка (СКВ) — у 6,3%, псориатический артрит и подагра у 12,5% соответственно, остеопороз (ОП) — у 6,3%. Кроме основного РЗ у пациентов имелись различные коморбидные заболевания: артериальная гипертензия (АГ) у 12 (75%), сахарный диабет (СД) — у 4 (25%), ишемическая болезнь сердца — у 2 (12,5%), хроническая обструктивная болезнь легких — у 1 (6,3%). Клиническая картина коронавирусной инфекции проявлялась увеличением ЧДД в среднем до 24 в минуту, пульса — до 125 в минуту, повышением температура выше $37,3^{\circ}\text{C}$ в 25% случаев, кашлем — 25%, болью в горле — 12,5%, гиперемией зева — 25%, диареей — 12,5%, заложенностью носа — 12,5%, общей слабостью — 81,3%, тошнотой — 6,3%. Сатурация SpO_2 в зависимости от тяжести заболевания колебалась от 74 до 99%. Летальность составила 18,8% (3 пациентки: с СКВ в возрасте 56 лет, с ОА в возрасте 89 лет и ОА, ОП, осложненным патологическим переломом в возрасте 92 лет). При этом у всех имелась коморбидная патология: АГ, у двоих — СД и хроническая почечная недостаточность.

Выводы/заклучение

Летальность в этой группе пациентов была выше, чем в общей популяции COVID-19 пациентов. Дополнительные исследования необходимы для выявления причин высокой смертности пациентов с ревматическими заболеваниями на фоне COVID-19.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ ПАЦИЕНТА С СИСТЕМОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ В КАЗАХСТАНЕ ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА

Исаева Б.Г.¹, Асеева Е.А.², Соловьев С.К.²,

Сапарбаева М.М.¹, Исаева С.М.¹,

Кулшыманова М.М.¹, Кайыргали Ш.М.¹,

Бижанова М.П.¹, Ахтаева Н.С.¹, Кулымбетова Б.А.³,

Рысбекова К.К.³

¹ НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Казахстан

² ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

³ Городской ревматологический центр, г. Алматы, Казахстан

Введение/цель

Цель: изучение и анализ динамики распространенности, демографических, социальных, клинических проявлений системной красной волчанки (СКВ) у пациентов, проживающих в Казахстане.

Материал и методы

Официальные материалы Министерства здравоохранения Республики Казахстан (МЗ РК) (2009–2018 гг.):

статистические сборники, сводная отчетная форма по обрабатываемости в лечебные учреждения (№ 12). В регистр СКВ были включены 102 пациента (100 женщин и 2 мужчин) с достоверной СКВ по SLICC (ACR, 2012). Активность процесса оценивалась по SLEDAI-2K, органические повреждения по SLICC/ACR (2000).

Результаты/обсуждение

Число больных СКВ в 2009 году было 2183, в 2018 году — 4387, что соответствует увеличению более чем в два раза за 10 лет и динамике прироста в 101%. Преобладающее большинство больных СКВ — женщины (91%). В исследуемой группе по расовой принадлежности преобладали азиаты (83,33%), из них казахи (76,47%), молодого возраста (в среднем $33,85 \pm 10,58$ года), с длительностью заболевания 5 (2; 9) лет, временем от появления первых признаков до верификации СКВ 4,5 (3; 12; 25) лет. Преобладали острый (49,0%) и подострый (33,3%) варианты, хронический составил 18,7%, с высокой активностью по SLEDAI 2 K — $17,64 \pm 8,80$ (M $\pm$ SD). Наиболее распространенные клинические проявления болезни: поражение кожи (98%), суставов (79,4%), нервной системы (49%), гематологические и иммунологические нарушения (54,9 и 100% соответственно). Отсутствие органического повреждения (0 баллов) было выявлено у 10 (9,8%), низкий (1 балл) — у 21 (20,6%), средний (2–4) — у 61 (59,8%), высокий (более 4) — у 10 (9,8%) пациентов.

Выводы/заключение

СКВ является социально значимым заболеванием в Казахстане, о чем свидетельствует динамика прироста заболеваемости (101%) за 10 лет (2009–2018 гг.), распространенность — 24,7 на 100 тыс. населения страны. Когорту больных СКВ представили лица азиатской расы, молодого возраста, женского пола. Анализ выявил запоздалую верификацию диагноза СКВ с преобладанием острых вариантов течения болезни с высокой активностью заболевания по SLEDAI 2 K. Клинические проявления болезни отличались наиболее частым поражением кожи, суставов, нервной системы, гематологическими и иммунологическими нарушениями. Органические повреждения были выявлены у преобладающего большинства (90,2%) больных СКВ.

СИНДРОМ АКТИВАЦИИ МАКРОФАГОВ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ С ЮВЕНИЛЬНЫМ НАЧАЛОМ

Каледа М. И., Никишина И. П., Николаева Е. В., Шаповаленко А. Н.

ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой»

Введение/цель

Синдром активации макрофагов (САМ) — жизнеугрожающее осложнение ряда ревматических заболеваний, более характерное для детского возраста и чаще ассоциированное с ювенильным артритом с системным началом (сЮА). При СКВ с ювенильным дебютом (юСКВ) частота САМ составляет 0,9–4,6%, с учетом схожести ряда проявлений с основными симптомами СКВ часто диагностируется с существенным опозданием, что нередко приводит к фатальным последствиям. Цель: выявить клинические и лабораторные особенности у пациентов с САМ при юСКВ.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включены пациенты детского отделения ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой с юСКВ и историей САМ в анамнезе. Диагноз СКВ пересмотрен на основе критериев SLICC 2012 г. САМ верифицировался в соответствии с предварительными диагностическими рекомендациями 2009 г. Оценка активности СКВ проводилась по шкале SLEDAI 2 K. В анализ включены демографические, клинические, лабораторные данные, оценка активности СКВ, проводимая терапия.

Результаты/обсуждение

Выявлено 19 пациентов с юСКВ и САМ в анамнезе, что составило 7,6% от всех пациентов с юСКВ и 35,2% — от всех пациентов, перенесших САМ (суммарно 54), наблюдаемых в нашем отделении. 26,3% составили мальчики, соотношение полов Ж: М составило 2,8:1 (в группе СКВ без эпизодов САМ — 7,2:1, $p > 0,05$). Медиана возраста дебюта СКВ в группе с САМ составила 11,8 лет [8,6; 13,95], без эпизодов САМ — 13,7 года [11,0; 15,1]. Медиана активности по шкале SLEDAI на момент верификации СКВ в группе с САМ составляла 20,5 балла [15; 25,5], без эпизодов САМ — 12 баллов [8; 18]. В группе с историей САМ статистически чаще наблюдались: серозиты ($p = 0,0028$), язвы слизистой оболочки ($p = 0,0001$), нейropsychиатрические расстройства ($p = 0,0024$), положительная проба Кумбса ($p = 0,026$). Выявлена тенденция к большей частоте гипокомплементемии (52,5 и 33,2% соответственно, $p > 0,05$), к большей частоте тромбоцитопении (42,1 и 22,7%, $p > 0,05$). Зафиксировано 20 эпизодов САМ: 10 эпизодов в дебюте СКВ, 8 — связанные с обострением, обусловленным отклонениями от протокола лечения, 2 — после инфузии ритуксимаба (РТМ). У одного пациента было два эпизода САМ: в дебюте, на 6-м году заболевания (8-й день после РТХ — 1-я инфузии 5-го курса). Из начальных проявлений САМ зафиксированы лихорадка, сонливость, снижение тромбоцитов, повышение трансаминаз. При САМ при юСКВ не наблюдалась типичная для САМ при сЮА яркая зудящая сыпь. Поражение кожи и слизистых на ранней стадии чаще было представлено мелкоочечными геморрагиями. Для лечения САМ все пациенты получали высокие дозы глюкокортикоидов (внутривенно и перорально), 5 пациентов (26,3%) — циклофосфамид внутривенно, 1 пациент (5,2%) — циклоспорин перорально, 6 пациентов (31,6%) — внутривенный иммуноглобулин, 2 пациента (10,5%) — РТМ. Зафиксировано 5 летальных исходов (26,3%) (2 — в дебюте СКВ, 3 — САМ при обострении СКВ).

Выводы/заключение

В исследовании установлено, что риск развития САМ при юСКВ выше у пациентов с серозитами, язвенным поражением слизистых, нейropsychических нарушениями и при положительной пробе Кумбса. САМ чаще развивался в дебюте СКВ, особенно у пациентов более раннего возраста. САМ при СКВ можно заподозрить у пациентов с лихорадкой, поражением ЦНС, тромбоцитопенией и лабораторными признаками поражения печени. В нашем исследовании выявлена корреляция между высокой активностью СКВ в дебюте, нарушением протокола лечения и риском развития САМ.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИКСЕКИЗУМАБА У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ С НЕАДЕКВАТНЫМ ЭФФЕКТОМ ОДНОГО ИЛИ ДВУХ ИНГИБИТОРОВ ФНО- α Киркхэм Б.¹, Сесин К.², Спрэбери О. Т.³, Лин Ч.-Е.³, Геллет А. М.³, Туркевич Э.⁴, Коротаева Т. (докладчик, не является автором)⁵

¹ «Гайс энд Ст. Томас Фаундейшн Траст NHS», Лондон, Великобритания

² Медицинский центр «Маунт Синай», Майами Бич, США

³ «Эли Лилли энд Компани», Индианаполис, США

⁴ Ревматологическая ассоциация, Бирмингем, Великобритания

⁵ «Лилли Фарма», ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой», Москва, Россия

Введение/цель

Псориатический артрит (ПсА) — прогрессирующее хроническое воспалительное заболевание, для лечения которого в случаях неэффективности обычных средств часто применяют ингибиторы фактора некроза опухоли (иФНО). Пациенты с неадекватной эффективностью иФНО представляют популяцию, более трудно поддающуюся лечению. Цель: оценка эффективности иксекизумаба (ИКСЕ) — моноклонального антитела с избирательным действием против интерлейкина-17 А у пациентов с неадекватной эффективностью 1 иФНО или 2 иФНО.

Материал и методы

По условиям исследования III фазы (SPIRIT-P2; NCT02349295) пациенты с неадекватным эффектом или непереносимостью 1 или 2 иФНО прошли рандомизацию по группам для получения ИКСЕ 80 мг подкожно каждые 2 недели (ИКСЕК2 Н; N=123) или каждые 4 недели (ИКСЕК4 Н; N=122) после начальной дозы 160 мг или плацебо (ПБО; N=118) в течение срока до 24 недель. Через 16 недель пациенты, не отвечающие предварительно установленным критериям (улучшение <20% числа болезненных суставов [ЧБС] и числа припухших суставов [ЧПС]), определялись как не ответившие на терапию в течение 20 и 24 недель и переводились на стандартную терапию. Через 24 недели пациенты из группы ПБО проходили повторную рандомизацию по группам ИКСЕК2 Н или ИКСЕК4 Н до 52-й недели включительно и были исключены из 52-недельного анализа. При посещении врача на 32-й неделе и при любом последующем визите лечение отменяли, если не наблюдалось улучшения $\geq 20\%$ по сравнению с исходным уровнем для ЧБС и ЧПС. Эти данные *ad hoc* были получены для пациентов из популяции intent-to-treat с неадекватным эффектом предшествующей терапии иФНО; пациентов с непереносимостью из анализа исключали. Эффективность определяли как процент пациентов с улучшением $\geq 50\%$ по критериям эффективности Американской коллегии ревматологов (ARC50), улучшению $\geq 0,35$ по Вопроснику оценки состояния здоровья — Индексу нетрудоспособности (HAQ-DI), минимальной активности заболевания (MDA), критериям хорошего эффекта EULAR по Индексу активности заболевания-28 — С-реактивный белок (DAS28-CRP) и активности заболевания при псориатическом артрите (DAPSA) ≤ 14 .

Результаты/обсуждение

До лечения пациенты с неадекватным эффектом 1 иФНО обладали следующими характеристиками: средний возраст 52 года, диагноз ПсА в течение 10 лет; 40% получали МТ и имели оценку 1,2 балла по HAQ-DI. Пациенты с неадекватным эффектом 2 иФНО:

средний возраст 52 года и диагноз ПсА в течение 11 лет; 42% получали МТХ и имели оценку 1,3 балла по HAQ-DI. Независимо от неадекватного эффекта 1 или 2 иФНО через 24 недели исследования число пациентов из групп К2 Н и К4 Н, у которых были зарегистрированы ARC50, улучшение $\geq 0,35$ по HAQ-DI, MDA, DAS28-CRP и DAPSA ≤ 14 , было статистически значимо больше, чем в группе ПБО. Выявленное улучшение сохранялось по всем показателям в течение 52 недель.

Выводы/заключение

Применение ИКСЕ как К2 Н, так и К4 Н приводило к улучшению признаков и симптомов ПсА в популяции, трудно поддающейся лечению, с неадекватным эффектом 1 или 2 иФНО.

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ДЕФОРМАЦИЙ ПОЗВОНКОВ И ВЫРАЖЕННОСТИ БОЛИ В СПИНЕ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ДЕНОСУМАБОМ ЧЕРЕЗ 12 И 24 МЕСЯЦА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ (РА) И ОСТЕОПОРОЗЕ (ОП)

Коваленко П. С., Дыдыкина И. С., Смирнов А. В., Насонов Е. Л.

ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой»

Введение/цель

Деносумаб является моноклональным антителом, которое связывает RANK-лиганд — ключевой медиатор повышенной активности остеокластов при РА. Цель: оценить изменения деформаций позвонков и динамику боли в спине на фоне терапии деносумабом у пациентов с РА и ОП.

Материал и методы

66 женщин в постменопаузе (средний возраст $59,6 \pm 7,4$ года) с РА (средняя длительность РА $17,7 \pm 10,4$ года) и ОП получали подкожно деносумаб 60 мг исходно и через 6 мес. РФ«+» были 72%, АЦЦП — 74% пациентов. 34 (49%) пациента продолжали прием ГК. 27 пациентов продолжили прием деносумаба еще в течение 1 года (средний возраст $58,4 \pm 7,4$ года, средняя длительность РА $19,5 \pm 11,8$ года). Исходно, через 12 и 24 мес. проводилась рентгенография кистей и стоп, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия и морфометрический анализ деформаций позвонков в грудном и поясничном отделах по данным рентгенографии (метод Джананта). Выраженность боли в спине оценивалась при помощи визуально-аналоговой шкалы (ВАШ).

Результаты/обсуждение

Как через 12, так и через 24 мес. терапии не было отмечено изменения индекса деформаций позвонков в обоих отделах: индекс составил $0,76 \pm 0,08$ в грудном и $0,78 \pm 0,05$ в поясничном отделе через 12 мес. и $0,76 \pm 0,04$ и $0,79 \pm 0,01$ — через 24 мес. соответственно. Кроме того, факт приема ГК не оказал влияния на динамику индекса деформаций. Динамика изменения выраженности боли в спине на фоне терапии деносумабом через 12 и 24 мес. представлена в таблицах 1 и 2. Через 12 месяцев было отмечено как достоверное снижение ВАШ боли в грудном и поясничном отделах, так и уменьшение числа пациентов с жалобами на боль в грудном отделе (табл. 1).

Выводы/заключение

За время наблюдения как через 12, так и через 24 месяца терапии деносумабом индекс деформаций позвонков в грудном и поясничном отделах оставался стабильным

Таблица 1. ВАШ боли в грудном и поясничном отделах позвоночника у пациентов с РА и ОП через 12 месяцев терапии деносумаба ($n=66$)

Пациенты с болью в спине	Исходно	Через 12 месяцев	p
Грудной отдел, n (%)	28 (42,4%)	9 (13,6%)	<0,001
ВАШ, мм ($M \pm d$)	47,5 $\pm$ 19,2	38,3 $\pm$ 12,9	0,002
Поясничный отдел, n (%)	42 (63,6%)	32 (48,4%)	>0,05
ВАШ, мм ($M \pm d$)	50,6 $\pm$ 20,4	38,4 $\pm$ 13,4	<0,001

Таблица 2. ВАШ боли в грудном и поясничном отделах позвоночника у пациентов с РА и ОП через 24 месяцев терапии деносумаба ($n=27$)

Пациенты с болью в спине	Исходно	Через 24 месяца	p
Грудной отдел, n (%)	13 (48,1%)	4 (14,8%)	<0,01
ВАШ, мм ($M \pm d$)	41,1 $\pm$ 16,9	38,3 $\pm$ 12,9	>0,05
Поясничный отдел, n (%)	15 (55,5%)	8 (29,6%)	>0,05
ВАШ, мм ($M \pm d$)	44,3 $\pm$ 23,3	35,6 $\pm$ 14,7	>0,05

(не менялся), в том числе вне зависимости от приема ГК. После первого года приема деносумаба достоверное снижение ВАШ боли наблюдалось в обоих отделах позвоночника. Еще через 1 год сохранялась тенденция к уменьшению ВАШ боли. Достоверное уменьшение числа пациентов с болью в грудном отделе позвоночника отмечалось как через 12, так и через 24 месяца терапии.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ (РА) ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ДИНАМИЧЕСКОМ НАБЛЮДЕНИИ

Кожевникова П. О., Коваленко П. С., Бланк Л. М.,
Дыдыкина И. С., Лиля А. М.

ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой»

Введение/цель

Хронический характер иммуновоспалительного эрозивно-деструктивного течения ревматоидного артрита определяет очевидность научного и клинического интереса длительного динамического наблюдения за больными и анализа отдаленных исходов, в том числе развития коморбидных состояний. **Цель:** исследовать состояние больных (РА) в динамике при проспективном многолетнем исследовании.

Материал и методы

Проанализированы данные 37 женщин, страдающих РА. Длительность проспективного наблюдения составила 8,0 $\pm$ 1,3 года. Средний возраст пациентов при включении в исследование составил 53,0 $\pm$ 9,0 года, при повторном обследовании — 61,0 $\pm$ 8,0 года, длительность РА — 15,4 $\pm$ 10,6 и 23,8 $\pm$ 10,7 года соответственно. Пациентам проведено клиническое обследование с оценкой анамнестических данных, активности РА по индексу DAS28, индексов коморбидности (индекс Чарлсона и CIRS), индекса массы тела (ИМТ), проводимой лекарственной терапии.

Результаты/обсуждение

За период наблюдения на фоне увеличения возраста пациентов произошло увеличение индекса массы тела (ИМТ), медиана изменений — 0,43, при этом диапазон изменений варьировал от +10 до –6 кг/м², средний ИМТ исходно и в динамике составил 25,3 $\pm$ 4,2 и 26,2 $\pm$ 6,0 кг/м² соответственно. Активность РА по индексу DAS28 исходно

была высокая у 7 (19%) пациентов, низкая — у 5 (13%), умеренная — у 25 (68%). За период наблюдения 4 (11%) пациента достигли ремиссии. Динамика рентгенологической стадии РА по Штейнброкеру: у 10 пациентов определено прогрессирование рентгенологической стадии, у всех больных с исходно I стадией при повторном обследовании выявлена II, у одного пациента со II стадией выявлена III, у двух пациентов со II и у пяти с III выявлена IV рентгенологическая стадия РА. Глюкокортикоиды (ГК) получали 18 (49%) пациентов, средняя длительность приема ГКС составила 14,3 $\pm$ 5,1 года, 4 пациента отменили терапию за период наблюдения. Базисные противовоспалительные препараты (БПВП) получали 26 (70%) пациентов. Генно-инженерную биологическую терапию (ГИБП) получали 15 (41%) пациентов, за период наблюдения у 6 (16%) терапия ГИБП была инициирована впервые. Пациентов с коморбидными состояниями было 29 (78%), стало 35 (95%). Средний балл по индексу Чарлсона в настоящее время составляет 4,4 $\pm$ 1,6, по индексу CIRS 7,3 $\pm$ 3 балла. Коморбидные состояния, диагностированные у пациентов: гипертоническая болезнь исходно была у 18, стала у 22, ишемическая болезнь сердца у 7 и 12 пациентов соответственно, сахарный диабет 2-го типа у 2 и 4 соответственно, острое нарушение мозгового кровообращения у 1 и 3 пациентов соответственно, тромбоз периферических вен впервые возник у 3 пациентов.

Выводы/заключение

За период проспективного наблюдения, который составил 8 лет, несмотря на достижение ремиссии у части больных и уменьшение активности РА отмечено прогрессирование рентгенологической стадии. Терапию БПВП получают около 70% пациентов. Терапия ГИБП инициирована у 16%. Число коморбидных больных увеличилось на 17%, в структуре коморбидных состояний преобладают сердечно-сосудистые заболевания.

АНАЛИЗ СЛУЧАЕВ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ПРИ МНОГОЛЕТНЕМ НАБЛЮДЕНИИ

Кожевникова П. О., Коваленко П. С., Бланк Л. М.,
Дыдыкина И. С., Лиля А. М.

ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой»

Введение/цель

Хроническое воспаление при ревматоидном артрите (РА) сопровождается локальной (периартикулярный остеопороз) и генерализованной потерей минеральной плотности костной ткани (МПК) осевого и периферического скелета, снижением ее прочности. Низкоэнергетические переломы при РА происходят в 1,5–2 раза чаще, чем в общей популяции. **Цель:** определить частоту и локализацию впервые возникших или повторных низкоэнергетических переломов у больных РА при проспективном многолетнем наблюдении.

Материал и методы

В проспективное многолетнее исследование включены 37 женщин, страдающих РА. Средний возраст пациентов при обследовании в динамике составил 61,0 $\pm$ 8,0 года, продолжительность болезни — 23,8 $\pm$ 10,7 года. Длительность наблюдения в среднем составила 8,0 $\pm$ 1,3 года. Всем пациентам проведено клиническое обследование с оценкой анамнестических данных и проводимой терапии. Выполнена рентгенография дистальных отделов кистей

и стоп в прямой проекции, активность заболевания определялась по индексу DAS28.

Результаты/обсуждение

Из 37 обследованных пациентов с РА у 15 (41%) было 24 низкоэнергетических перелома в анамнезе, подтвержденных медицинскими документами или рентгенограммами, в том числе за период наблюдения у 8 пациентов произошли 10 переломов, у троих из них — повторные. Локализация переломов, произошедших в динамике: кости голени — 4, кости таза — 2, плечевая кость — 2, локтевой отросток локтевой кости — 1, кости предплечья — 1 перелом. Средний возраст больных с переломами, произошедшими за период наблюдения, составил $61,0 \pm 5,0$ года, средняя длительность РА — $25,0 \pm 10,0$ года, средний показатель активности по индексу DAS28 — $3,7 \pm 1,1$, рентгенологические изменения в кистях и стопах у 5 человек соответствовали III стадии по Штейнброкеру, у 3 человек — IV стадии. 7 человек длительно принимали глюкокортикоиды (ГК), в среднем — $13,3 \pm 6,0$ года, и продолжали принимать на момент повторного обследования. Исходно среди пациентов с переломами, произошедшими за период наблюдения, у 4 пациентов был диагностирован остеопороз (ОП) и назначено лечение.

Выводы/заключение

Почти половина женщин, страдающих РА с длительным течением заболевания, в возрасте около 60 лет имеют низкоэнергетические переломы, в том числе два и более. Длительное наблюдение позволило подтвердить негативное влияние ГК на костную ткань и выявить у каждого пятого пациента возникновение новых или повторных низкоэнергетических переломов. Наиболее распространенной локализацией переломов являются переломы костей голени. Обращает на себя внимание низкая приверженность длительному лечению противоостеопоротическими препаратами.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТОЧНОСТИ ОЦЕНКИ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ НИЗКОЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ (РА) С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ, РАЗРАБОТАННОЙ В ФГБНУ НИИР

ИМ. В. А. НАСОНОВОЙ, И АЛГОРИТМА FRAX
Кожевникова П. О., Коваленко П. С.,
Подворотова М. М., Глухова С. И., Дыдыкина И. С.,
Лила А. М.

ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой»

Введение/цель

Алгоритм FRAX разработан международным фондом остеопороза (IOF) для определения 10-летней вероятности возникновения остеопоротических переломов. Однако FRAX имеет ряд ограничений в оценке риска переломов у больных РА. В НИИР им. В. А. Насоновой была разработана математическая прогностическая модель оценки риска возникновения низкоэнергетических переломов при РА, включающая 2 основных фактора риска: кумулятивную дозу глюкокортикоидов (ГК) и наличие остеопороза (ОП) в области шейки бедренной кости и 2 дополнительных фактора: для пациентов моложе 65 лет — наличие ишемической болезни сердца, а для лиц старше 65 — язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе. Цель: сравнить прогностическую точность оценки риска возникновения низкоэнергетических переломов у больных РА с использованием прогностической модели, разработанной в НИИР им. В. А. Насоновой (ИР), и алгоритма FRAX.

Материал и методы

При проспективном многолетнем исследовании обследовано 36 женщин, страдающих РА, в возрасте от 40 до 80 лет. Длительность наблюдения составила $8,3 \pm 1,2$ года. Средний возраст пациентов при включении в исследование составил $54,0 \pm 8,0$ года, на момент повторного обследования — $62,5 \pm 7,0$ года. Средняя длительность РА составила $15,6 \pm 10,7$ и $24,0 \pm 11,0$ года соответственно. Всем пациентам ретроспективно произведен расчет 10-летней вероятности возникновения переломов с использованием FRAX (Россия) с и без показателей минеральной плотности кости (МПК). Также ретроспективно определен риск возникновения переломов с использованием прогностической модели, разработанной в ИР. Всем пациентам проведено общепринятое клиническое обследование с оценкой анамнестических данных.

Результаты/обсуждение

Данные FRAX (Россия) исходно: низкий риск возникновения основных остеопоротических переломов без учета МПК имели 15 (42%) пациентов, с учетом МПК — 17 (47%), высокий риск переломов без учета МПК — 21 (58%), с учетом МПК — 19 (53%) пациентов соответственно. Исходные показатели согласно прогностической модели ИР: 25 (69%) пациентов имели высокий риск низкоэнергетических переломов, 11 (31%) — низкий. Прогноз прогностической модели, разработанной в ИР, в 29 (81%) случаях совпадал с прогнозом алгоритма FRAX с учетом МПК и в 28 (78%) случаях без учета МПК. За период наблюдения переломы возникли у 8 (22%) пациентов, из них у 7 риск переломов согласно прогностической модели ИР был высокий, в то время как по прогнозу FRAX высокий риск с учетом МПК был установлен у 5 пациентов, а без учета МПК — у 6. Чувствительность и специфичность алгоритма FRAX с МПК составили 63 и 52% соответственно, чувствительность и специфичность прогностической модели ИР — 88 и 36% соответственно.

Выводы/заключение

Прогностическая модель, разработанная в ИР, показала более высокую чувствительность, но более низкую специфичность в определении риска низкоэнергетических переломов в сравнении с алгоритмом FRAX.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ И ОСЛОЖНЕНИЯ АРТЕРИИТА ТАКАЯСУ У КИРГИЗСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Койлубаева Г. М.¹, Каримова Э. Р.¹, Соловьев С. К.³,
Джузенова Ф. С.¹, Насонов Е. Л.², Асеева Е. А.²,
Джишамбаев Э. Ж.¹, Усупбаева Д. А.¹,
Турусбекова А. К.¹

¹ Национальный Центр кардиологии и терапии (НЦКТ)
им. академика М. Миррахимова, Бишкек, Кыргызская
Республика

² ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой», Москва,
Российская Федерация

³ АО «Группа компаний “Медси”»

Введение/цель

Артериит Такаясу (АТ) относится к группе системных васкулитов и представляет собой хронический гранулематозный артериит с преимущественным поражением аорты и ее основных ветвей. Цель исследования — изучение клинической картины, вариантов течения и осложнений у киргизских пациентов с артериитом Такаясу. АТ наиболее распространен среди лиц

азиатского происхождения, в Японии, Юго-Восточной Азии, Южной Америке. Распространенность АТ варьирует от 0,8 до 2,6 случая на 1 миллион населения в год в зависимости от региона проживания и этнической группы больных.

Материал и методы

В исследование включены 75 киргизских пациентов с достоверным диагнозом артериита Такаясу (АТ). Женщины — 70 (93,34%), киргизской национальности — 70 (93,34%), возраст (медиана — 33 [23; 40] лет), длительность АТ (медиана — 7 лет [3,0; 13,0]). При обследовании использовалась ангиографическая классификация R. Moriaki et al. (1997). Активность АТ оценивалась по индексу BVAS и классификации J. R. Roberts et al. Тяжесть и прогноз оценивались по классификации K. Ishikawa (1978). Лабораторная активность заболевания оценивалась по уровню количественного СРБ иммунотурбидиметрическим методом и интерлейкина 6 (ИЛ-6) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Инструментальные исследования включали проведение дуплексного доплеровского ультразвукового сканирования периферических артерий и компьютерной панорамографии с контрастированием.

Результаты/обсуждение

АТ диагностировался преимущественно у пациентов женского пола киргизской национальности 93,34%, относительно молодого возраста (медиана — 33 [23; 40] лет), дебютировал в среднем в 24 года. По обращаемости в основном это были пациенты из северного региона республики — 54 (72%) из 75, преимущественно из г. Бишкека (23%) и Чуйской области (19%), вдвое меньше из южного региона — 28% (21 из 75). Преобладали пациенты с V анатомическим типом (61,34%), сосудистой стадией (89,33%), выраженным стенозом (54,67%), с преимущественным поражением общих сонных (57,33%) и почечных артерий (52%). По индексу BVAS тяжелое обострение выявлено у 82,67%. В 57,33% выявлялось ускоренное СОЭ, повышение уровня СРБ в 66% случаев, а ИЛ-6 в 31% случаев. В дебюте АТ часто наблюдались лихорадка, общая слабость, снижение веса, миалгии и/или артралгии — у 20% больных. В 43% случаев выявлялись 2 и более осложнений. Клинические проявления АТ в основном характеризовались сердечно-сосудистой патологией (78,67%) с формированием относительной недостаточности аортального клапана (АК) в 91,52% случаев и поражением почек в 57,33% случаев, в 91% случаев с развитием вазоренальной артериальной гипертензии (ВАГ). При первичном визите одна треть пациентов — 28 (37,33%) из 75 имела уже необратимые повреждения (НП), что, вероятно, было связано с большей длительностью заболевания (медиана — 7 [3,0; 13,0] лет), поздней диагностикой и отсутствием своевременной патогенетической терапии. При этом отсутствие НП наблюдалось у большей части больных — у 47 (62,67%), с низким индексом повреждения (ИП) было 19 (25,33%), со средним ИП — 8 (10,67%) и с высоким ИП всего 1 (1,33%) пациент из 75. НП в основном были представлены поражением АК с недостаточностью II и III степени — у 14 (50%) больных из 28, на втором месте были пациенты со вторичной стенокардией напряжения и ишемическим инсультом (14,29 и 14,29% соответственно).

Выводы/заключение

Среди пациентов киргизской национальности АТ наблюдался преимущественно у пациентов женского пола молодого возраста. Преобладало поражение

генерализованного V анатомического типа, с сосудистой стадией, выраженным стенозом, поражением общих сонных и почечных артерий. Большая часть пациентов была с тяжелым обострением (82,67%). Наличие 2 и более осложнений ухудшали прогноз. Клинические проявления АТ характеризовались в основном сердечно-сосудистой патологией и поражением почек. Поздняя диагностика АТ наблюдалась в 37,3% случаев.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ ПАТОЛОГИИ (КМП) У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ (ЗСО), ПРОХОДЯЩИХ КУРС ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ (ЛПТ)

Колтакова А. Д.¹, Лиля А. М.¹, Ананьева Л. П.¹, Феденко А. А.²

¹ ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой»

² МНИОИ им. П. А. Герцена

Введение/цель

На фоне расширения спектра применяемых в рутинной практике противоопухолевых препаратов растет количество сообщений об индукции ими ревматической КМП, однако истинная распространенность этого явления остается не выясненной. Цель: оценить распространенность и связь с проводимой терапией КМП у больных ЗСО, проходящих курс ЛПТ.

Материал и методы

269 пациентов с ЗСО, находящихся в процессе ЛПТ, проанкетированы с помощью модифицированного скандинавского опросника костно-мышечных заболеваний. У 143 (46 мужчин и 97 женщин, средний возраст $55,3 \pm 13,0$ года) пациентов с ЗСО (20 локализаций), получающих ЛПТ 58 комбинациями из 38 наименований противоопухолевых препаратов (химиотерапевтические (ХТ), таргетные (ТТ) иммунотерапевтические (ИТ), гормональные препараты (ГТ)), были оценены пальпаторно, визуализационно и анамнестически проявления КМП и связь с проводимой терапией. Осмотр включал в себя оценку 68 периферических суставов с добавлением манубрио-стерального сочленения, периартикулярных областей (энтезисы согласно индексу SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada), медиальные мышечки бедра и грудино-реберные сочленения, сухожилия мышц сгибателей пальцев кистей и мышц плечелопаточной области).

Результаты/обсуждение

По результатам анкетирования 181 (67,3%) пациент отметили наличие симптомов КМП. Из 143 осмотренных пациентов 117 (81,8%) имели признаки КМП: синовит ($n=16$), артрит ($n=10$), энтезит ($n=42$), тендинит ($n=29$), артралгии ($n=71$), оссалгии ($n=14$), миалгии ($n=13$), скованность ($n=5$). У 60 из них (51,3%) выявлялась связь наличия КМП с проводимой ЛПТ (рис., табл.), еще у 43 (36,8%)

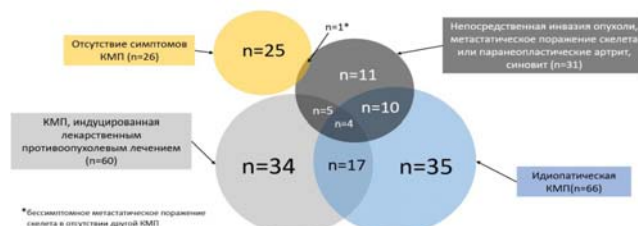


Рис. КМП у больных ЗСО, проходящих курс ЛПТ

Таблица. КМП, ассоциированная с ЛПТ

Терапия	ХТ	ИТ	ГТ	ГТ	ХТ+ИТ	ХТ+ГТ	ИТ+ГТ	ГТ+ГТ
Ассоциированная КМП/	40/78	5/10	0/2	2/2	1/3	4/12	8/8	1/1
Всего пациентов								

пациентов отмечалась предшествующая диагностированию ЗСО ревматическая КМП. У 30 пациентов — остеоартрит и у 13 пациентов — воспалительная артропатия: 3 случая подагры, 1 — анкилозирующий спондилит, 3 — ревматоидный артрит и 6 случаев артритов с неутонченной этиологией.

Выводы/заклучение

КМП широко распространена среди пациентов с ЗСО, получающих ЛПТ, и у половины из них связана с проводимым лечением.

ДЕБЮТ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА (ПСА) У ПАЦИЕНТКИ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РМЖ), НАХОДЯЩЕЙСЯ В ПРОЦЕССЕ ГОРМОНОТЕРАПИИ (ГТ) ИНГИБИТОРОМ АРОМАТАЗЫ (ИА) — АНАСТРОЗОЛОМ

Колтакова А. Д., Лиля А. М., Ананьева Л. П., Кудрявцева А. В.

ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой»

Введение/цель

Костно-мышечный болевой синдром (КМБС), ассоциированный с ГТ РМЖ, возникает более чем у половины больных и является самым частым НЯ при терапии ИА, а также — основной причиной прерывания лечения практически у трети женщин [1]. Несмотря на высокую распространенность, дефиниция этого явления до сих пор не ясна.

Материал и методы

Пациентке в 2015 г. (49 лет) диагностирован РМЖ. В том же году начато его комбинированное лечение (оперативное + химиотерапия + таргетная терапия (АС→доцетаксел+трастузумаб) + ГТ (анастразол) + лучевая терапия). На 2-й год ГТ пациентка впервые отметила появление болей и припухлости дистальных межфаланговых суставов кистей, псориаза. В дальнейшем появились боли воспалительного ритма во всех отделах позвоночника, боли в коленных, тазобедренных, лучезапястных суставах, мелких суставах стоп, повышение СРБ до 25 мг/л. В 2018 г. (52 г.) установлен диагноз ПСА, терапия сульфасалазином (СФС) до 2 г/сут с недостаточным эффектом. В 2020 г. (54 г.) при обращении в НИИР им. В. А. Насоновой и объективном обследовании обращали на себя внимания признаки артрита лучезапястных суставов, мелких суставов стоп, коксита, ограничения подвижности во всех отделах позвоночника, повышение СРБ до 13 мг/л (DAPSA=19,3, ASDAS=3), рентгенологические признаки единичных эрозий мелких суставов кистей и двустороннего сакроилеита 1–2 ст. Без прерывания ГТ через 1 мес. после увеличения дозы СФС до 3 г/сут и регулярной терапии мелоксикамом 15 мг/сут отмечалось уменьшение активности заболевания (DAPSA=6,4, ASDAS=1,7), нормализация СРБ (4 мг/л).

Результаты/обсуждение

В результате действия ИА происходит критическое снижение уровня эстрогенов в крови и тканях даже у пациенток в постменопаузе. У больных АС при высокой активности заболевания снижена концентрация сывороточного

эстрадиола. Проведение пероральной эстрогенной терапии у таких пациентов влияет на снижение активности заболевания, что также находит свое подтверждение на биологических моделях [2, 3]. Существуют единичные данные о дебюте спондилоартрита (СПА) у больных, получающих терапию ИА, однако, например, в работе R. Scarpa и соавт. [4] в 10 из 18 случаев обращения в ревматологическое отделение таких больных суставной синдром был расценен именно как СПА.

Выводы/заклучение

Изучение КМБС, ассоциированного с ГТ, является очевидно-необходимым в связи с его распространенностью и влиянием на качество жизни больных РМЖ, а также его опосредованного влияния на их безрецидивную выживаемость. Данный случай может быть демонстративным и помочь в понимании дефиниции КМБС, а также роли женских половых гормонов в развитии СПА и ПСА в частности.

Литература

1. Moscetti L., et al. Adjuvant aromatase inhibitor therapy in early breast cancer: what factors lead patients to discontinue treatment? Tumori. 2015;101 (5):469–473.
2. Jeong H., et al. Estrogen attenuates the spondyloarthritis manifestations of the SKG arthritis model. Arthritis Res Ther. 2017;7:19 (1):198.
3. Jimenez-Balderas F. J., et al. Ovarian function studies in active ankylosing spondylitis in women. Clinical response to estrogen therapy. J Rheumatol. 1990 Apr;17 (4):497–502.
4. Scarpa R., et al. Rheumatic complaints in women taking aromatase inhibitors for treatment of hormone-dependent breast cancer. J Clin Rheumatol. 2011;17 (4):169–172.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ ФИЛГОТИНИБОМ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ С НЕДОСТАТОЧНЫМ ЭФФЕКТОМ ТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ 52 НЕДЕЛЬ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ FINCH 1

Combe B. ¹, Kivitz A. ², Tanaka Y. ³, van der Heijde D. ⁴, Simon-Campos J-A. ⁵, Baraf H. S. B. ⁶, Kumar U. ⁷, Matzkies F. ⁸, Bartok B. ⁸, Ye L. ⁸, Guo Y. ⁸, Tasset Ch. ⁹, Sundry J. S. ⁸, Jahreis A. ⁸, Mozaffarian N. ¹⁰, Landewe R. B. M. ¹¹, Bae S.-Ch. ¹², Keystone E. ¹³, Nash P. ¹⁴

¹ Университет Монпелье, Монпелье, Франция

² Центр клинических исследований «Альтуна», Дункансвилль, Пенсильвания, США

³ Университет гигиены труда и окружающей среды Японии, Китаюсю, Япония

⁴ Медицинский центр Лейденского университета, Лейден, Нидерланды

⁵ Исследовательский центр Келера и Мильштайна, Мерида, Мексика

⁶ Исследовательский центр ревматологии и здоровья костей, Уитон, Мэриленд, США

⁷ Всеиндийский институт медицинских наук, Нью-Дели, Индия

⁸ Компания «Гилеад Сайенсиз Инк.», Фостер Сити, Калифорния, США

⁹ Фармацевтическая научно-исследовательская компания «Галапагос НВ», Мехелен, Бельгия

¹⁰ Компания «Икноз Сайенсиз», Парамус, Нью-Джерси, США

¹¹ Медицинский центр Амстердамского университета, Амстердам, Нидерланды

¹² Клиника ревматических заболеваний при Ханьянском университете, р-н Сеодон-гу, Сеул, Южная Корея

¹³ Больница Маунт-Синай при университете Торонто, Торонто, Канада

¹⁴ Медицинский факультет университета Гриффита, Брисбен, Квинсленд, Австралия

Введение/цель

Филготиниб (ФИЛ) — пероральный селективный ингибитор янус-киназы 1 (JAK1). В исследовании FINCH1 (NCT02889796) оценивалась эффективность и безопасность терапии ФИЛ у пациентов с ревматоидным артритом (РА) с недостаточным эффектом терапии метотрексатом (МТ). Результаты по первичной конечной точке на 12-й и 24-й неделях терапии были опубликованы ранее. В этом анализе представлены результаты 52-й недели исследования FINCH1.

Материал и методы

В международном двойном слепом исследовании III фазы с активным и плацебо контролем принимали участие пациенты с активным РА, принимающие МТ в стабильной дозе. Рандомизация была проведена в соотношении 3:3:2:3 в следующие группы лечения на протяжении 52 недель: ежедневный однократный пероральный прием ФИЛ в дозе 200 мг или 100 мг, подкожное введение адалимумаба (АДА) в дозе 40 мг каждые 2 недели или введение плацебо (ПЛ); пациентов, исходно получавших ПЛ, на 24-й неделе повторно рандомизировали для приема ФИЛ в дозе 100 или 200 мг. Эффективность оценивали по клиническим и рентгенографическим исходам, а также по исходам, сообщаемым пациентами. Для сравнений, выполненных на 52-й неделе, поправку на множественность не проводили, представлены номинальные значения *p*. Конечные точки безопасности включали нежелательные явления (НЯ) по типу и по степени и отклонения лабораторных показателей от нормы.

Результаты/обсуждение

Из 1755 пациентов, получавших лечение, 1417 получали исследуемый препарат до 52-й недели включительно. Женщины составляли большинство пациентов (81,8%), средняя (стандартное отклонение (СО)) продолжительность РА составила 7,8 (7,6) лет, исходное среднее

Таблица 1. Результаты эффективности на 52-й неделе

	ФИЛ 200 мг (n=475)	ФИЛ 100 мг (n=480)	АДА (n=325)
ACR20/50/70, % ^a	78/62/44	76/59/38	74/59/39
DAS28 (CPB) ≤3,2 (%) ^a	66*	59	59
mTSS ^{b, c}	0,18***	0,45	0,61
HAQ-DI ^{c, d}	-0,93*	-0,85	-0,85
SF-36 PCS ^{c, d}	12,0	11,5	12,4
FACIT-F ^{c, d}	11,9	12,2	11,7

Примечание. ^a Случаи недостающих данных были расценены как отсутствие ответа на лечение.

^b Рассчитанное методом наименьших квадратов среднее изменение относительно исходного уровня.

^c Анализ наблюдавшихся случаев. ^d Среднее изменение относительно исходного уровня. * Номинальное значение *p*<0,05; *** Номинальное значение *p*<0,001 против АДА.

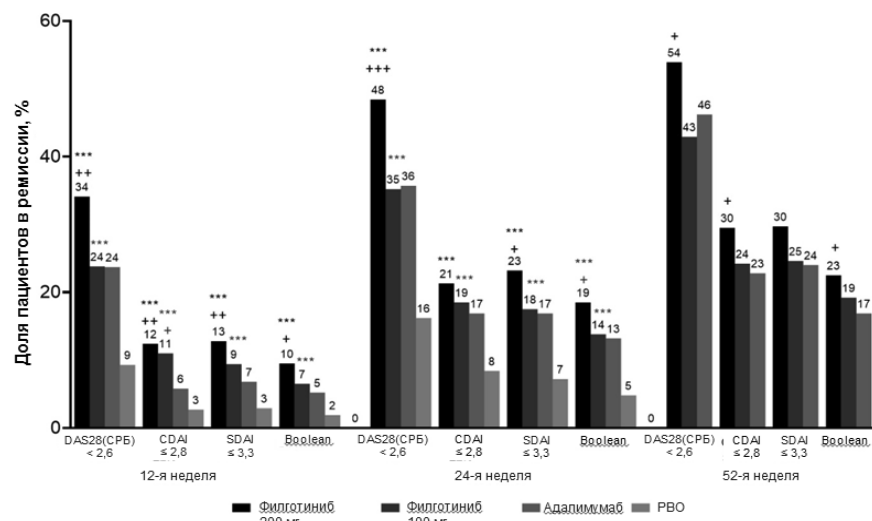


Рис. Динамика активности РА и частота достижения ремиссии заболевания на фоне терапии филготинибом

*** *p*<0,001 против ПЛ, без поправки на множественность, кроме DAS28-CPB на 12-й неделе; * *p*<0,05 vs АДА; ** *p*<0,01 против АДА; *** *p*<0,001 против АДА без поправки на множественность. CDAI: клинический индекс активности заболевания; DAS28-CPB: индекс активности заболевания по 28 суставам (С-реактивный белок); SDAI, упрощенный индекс активности заболевания.

Таблица 2. НЯ от момента начала терапии до 24-й и после 24-й недели

n (%)	Плацебо-контролируемый период (от 0-й до 24-й недели)				От 24-й до 52-й недели			
	ФИЛ 200 мг (n=475)	ФИЛ 100 мг (n=480)	АДА (n=325)	ПЛ (n=475)	ФИЛ 200 мг (n=475)	ФИЛ 100 мг (n=480)	АДА (n=325)	ПЛ на ФИЛ 200 мг (n=190)
Любое НЯ	287 (60,4)	287 (59,8)	186 (57,2)	252 (53,1)	222 (46,7)	224 (46,7)	149 (45,8)	92 (48,4)
Тяжелые НЯ	21 (4,4)	24 (5,0)	14 (4,3)	20 (4,2)	14 (2,9)	17 (3,5)	8 (2,5)	7 (3,7)
Инфекции	133 (28,0)	128 (26,7)	88 (27,1)	105 (22,1)	107 (22,5)	103 (21,5)	60 (18,5)	45 (23,7)
Серьезные инфекции	8 (1,7)	8 (1,7)	8 (2,5)	4 (0,8)	5 (1,1)	5 (1,0)	2 (0,6)	1 (0,5)
Опоясывающий герпес	2 (0,4)	2 (0,4)	2 (0,6)	2 (0,4)	5 (1,1)	2 (0,4)	0	2 (1,1)
ВТЭ (подтвержденные)	1 (0,2)	0	0	2 (0,4)	0	0	1 (0,3)	1 (0,5)
МАСЕ (подтвержденные)	0	1 (0,2)	1 (0,3)	2 (0,4)	0	1 (0,2)	0	1 (0,5)
Злокачественные новообразования (за исключением НМРК)	0	1 (0,2)	1 (0,3)	3 (0,6)	2 (0,4)	1 (0,2)	1 (0,3)	0
НМРК	0	0	0	0	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0
Смерть	2 (0,4)	1 (0,2)	0	2 (0,4)	1 (0,2)	0	1 (0,3)	1 (0,5)

Примечание: НЯ — нежелательное явление, МАСЕ — серьезные нежелательные сердечно-сосудистые события, НМРК — меланомный рак кожи, ВТЭ — венозная тромбозмболия.

значение (СО) индекса DAS28 (СРБ) составило 5,7 (0,9). Эффективность ФИЛ сохранялась до 52-й недели терапии включительно; у 54, 43 и 46% пациентов, получавших ФИЛ в дозе 200 мг, 100 мг и АДА соответственно, на 52-й неделе терапии индекс DAS28 – СРБ составил $<2,6$ (номинальное значение $p=0,024$ для ФИЛ 200 мг против АДА) (табл. 1, рис.). Профиль безопасности, наблюдавшийся на 52-й неделе, соответствовал данным, полученным на 24-й неделе. НЯ, представляющие интерес, наблюдались редко и были равномерно распределены по группам лечения (табл. 2).

Выводы/заключение

У пациентов РА, резистентных к МТ, лечение ФИЛ в дозе 200 и 100 мг на протяжении 52 недель демонстрировало стабильную эффективность по клиническим исходам, рентгенографическому прогрессированию и исходам, сообщаемым пациентами, а также он обладал хорошей переносимостью.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ (НПВП) У ЖЕНЩИН С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ (АС) НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Кричевская О.А., Дубинина Т.В., Гандалоева З.М., Глухова С.И., Дёмина А.Б.

ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

Введение/цель

Терапия АС при беременности по-прежнему является одной из нерешенных проблем ревматологии. Отсутствие убедительных доказательств безопасности ряда лекарственных средств, в том числе нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), при планировании беременности и на разных ее сроках, а также традиционное представление о несовместимости терапии и гестации приводят к необоснованной отмене препаратов как самостоятельно беременными, так и врачами-ревматологами. Цель: описать частоту применения НПВП во время беременности, определить связь принимаемой дозы НПВП, приверженности терапии с активностью АС в ходе гестации.

Материал и методы

Для проспективного наблюдения включены 36 беременных, соответствующих модифицированным Нью-Йоркским критериям АС, 1984 г. Средний возраст пациенток – $31,6 \pm 4,8$ года, возраст на момент начала заболевания – $21,8 \pm 10,9$ года, продолжительность болезни – $134,9 \pm 89,3$ мес. За 1–3 месяца до беременности НПВП принимали 16 (44,4%) женщин, индекс приема – $36,1 \pm 18,5$; приверженность терапии – $61,4 \pm 50,5\%$. После включения в исследование препаратом выбора был ибупрофен, который был отменен всем беременным не позднее 32-й недели гестации. Визиты проводились на 10–11, 20–21 и 31–32 неделях беременности. Средние значения BASDAI в месяц зачатия и по триместрам беременности составляли $2,3 \pm 1,9$; $2,8 \pm 1,72$ ($p < 0,05$ по сравнению с месяцем зачатия); $3,2 \pm 1,9$ и $3,3 \pm 2,1$ соответственно. Приверженность к терапии НПВП определялась как отношение реально принятой дозы к назначенной; показатель менее 80% расценивался как неприверженность к терапии.

Результаты/обсуждение

На момент зачатия продолжили прием НПВП 5 (19,2%) женщин; 2 пациентки отменили НПВП

по рекомендации врача, 11 – самостоятельно в связи с планируемой беременностью. В I, II и III триместрах гестации НПВП принимали 14 (38,9%), 25 (73,5%) и 16 (47,1%) женщин соответственно. Индекс приема НПВП в месяц зачатия и в I, II и III триместрах беременности составил $30,2 \pm 20,0$; $7,4 \pm 4,3$; $17,2 \pm 10,0$; $33,6 \pm 17,6$ соответственно; и в I триместре был ниже, чем до беременности и во второй половине гестации ($p < 0,05$ по сравнению с 1–3 месяцами до зачатия, II и III триместрами). Приверженность терапии НПВП не различалась в ходе беременности и в I, II, III триместрах составила $60,6 \pm 38,6$, $59,6 \pm 27,0$ и $75,6 \pm 42,2\%$ соответственно. У беременных с неприверженностью терапии НПВП в I триместре активность по BASDAI ≥ 4 определялась в 55,5% случаев в I триместре и 37,5% – во II триместре; при приверженности терапии $>80\%$ в I триместре высокая активность АС в I и II триместрах не выявлялась ($p < 0,05$). Не выявлена зависимость между активностью АС по BASDAI и суточной дозой ибупрофена, индексом приема, приверженностью терапии НПВП во II и III триместрах.

Выводы/заключение

Неприверженность к терапии НПВП в I триместре является фактором риска высокой активности АС в первой половине беременности. Требуется дальнейшие исследования для выработки оптимальной схемы терапии при гестации в связи с продолжающейся дискуссией о влиянии НПВП на неонатальные исходы.

КОРРЕЛЯЦИЯ В-КЛЕТОЧНОЙ ДЕПЛЕЦИИ С КЛИНИЧЕСКИМ И АНТИДЕСТРУКТИВНЫМ ЭФФЕКТАМИ РИТУКСИМАБА (РТМ) У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ (РА)

Кудрявцева А.В., Лукина Г.В., Глухова С.И.¹, Аронова Е.С., Гриднева Г.И., Смирнов А.В.

ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

Введение/цель

Цель: определить наличие корреляции уровня деплеции В-клеток и развития клинических и антидеструктивных эффектов терапии (РТМ) у пациентов с РА.

Материал и методы

В исследование были включены 108 пациентов с ревматоидным артритом, большинство из них – женщины среднего возраста с высокой активностью заболевания (средний DAS28 $6,1 \pm 1,04$, РФ-позитивные 77%, АЦЦП-позитивные 83%), получавшие РТМ (1000 мг $\times$ 2 р. или 500 мг $\times$ 2 р.). Клинический эффект оценивали по критериям EULAR, рентгенографическую прогрессию оценивали с использованием модифицированного метода оценки по Шарпу/Ван дер Хейде. Уровень В-клеток измеряли с помощью проточной цитометрии.

Результаты/обсуждение

У пациентов, получивших лечение различными дозами РТМ (500 $\times$ 2 или 1000 $\times$ 2), через 48 недель отмечен хороший эффект: клиническое улучшение было достигнуто у 65% пациентов, хороший и умеренный ответ по критериям EULAR у 23 и 42% пациентов соответственно. Примечательно, что после 12 месяцев лечения RTX рентгенологическое прогрессирование отсутствовало у 50% больных с высокой активностью заболевания. Не было значительного различия в степени снижения В-клеток при оценке антидеструктивного эффекта. Однако при оценке клинического эффекта было отмечено, что истощение В-клеток у пациентов с РА в состоянии ремиссии

(в среднем 0,05% В-клеток) было более выраженным, чем у пациентов с признаками активности болезни (2,03% В-клеток).

Выводы/заключение

Терапия замедляет костную деструкцию независимо от терапевтического эффекта РТМ. Рентгенологическое прогрессирование не зависит от степени деплеции В-клеток. Более выраженное истощение В-клеток наблюдалось у пациентов с РА в состоянии ремиссии.

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ РИТУКСИМАБОМ (РТМ) И ГЛЮКОРТИКОИДАМИ В ОЦЕНКЕ НА ВЫРАЖЕННОСТЬ КОСТНОЙ ДЕСТРУКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ (РА)

Кудрявцева А. В., Лукина Г. В., Глухова С. И., Аронова Е. С., Гриднева Г. И., Смирнов А. В. ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

Введение/цель

Цель: выявить влияние сопутствующей терапии глюкокортикоидами (ГК) на выраженность клинического и антидеструктивного эффектов РТМ у больных (РА).

Материал и методы

Клиническая и рентгенологическая оценка 110 пациентов с РА (средний возраст $51,4 \pm 13,06$, средняя продолжительность болезни $9,5 \pm 8,6$ года, средний DAS28 $6,2 \pm 1\%$, РФ-позитивные — 82%, АЦЦП-позитивные — 92%), получавших терапию РТМ ($1000 \text{ мг} \times 2 \text{ р.}$ или $500 \text{ мг} \times 2 \text{ р.}$) в виде монотерапии (1 группа), а также в сочетании с ГК. Группы пациентов, разделенных по наличию или отсутствию сопутствующей терапии ГК, были сопоставимы по основным характеристикам, кроме активности заболевания: в группе с ГК имела более высокая степень активности заболевания РА по DAS28 — $6,32 \pm 1,01$ по сравнению с группой без ГК (DAS28 — $5,85 \pm 0,81$). Клинический эффект оценивался по критериям EULAR, рентгенологическое прогрессирование — по методу Шарпа в модификации Ван-дер-Хейде.

Результаты/обсуждение

При оценке через 48 недель после лечения различными дозами РТМ ремиссия достигли 13,15%, низкая степень активности отмечена у 9,21% пациентов, умеренная — 40,7%, высокая сохранялась у 36,84% пациентов. При рентгенологической оценке отсутствие прогрессирования по суммарному баллу отмечено у 60,9%, по счету эрозий — 75,6%, по счету сужения суставной щели — 67,07% пациентов. При оценке клинического эффекта в группе получавших ГК — ремиссия и низкая степень активности отмечена у 19,67% пациентов, в группе без ГК — 21,05%. Оценивая рентгенологическую динамику через 48 недель в зависимости от наличия сопутствующей терапии ГК, выявили, что в группе не получавших ГК — торможение по суммарному баллу произошло у 54,55%, по счету эрозий — у 77,27%, по степени сужения СЩ — у 68,18% пациентов. В группе получавших сопутствующую терапию ГК торможение по суммарному баллу отмечалось у 61,54%, по счету эрозий — у 75,0%, по степени сужения СЩ — 63,46% пациентов.

Выводы/заключение

Выраженных различий комбинации РТ с или без дополнительной терапии ГК в отношении влияния на рентгенологическое прогрессирование по суммарному баллу, счету эрозий и сужению суставной щели в настоящем исследовании не получено.

ДИНАМИКА УРОВНЕЙ ЦИТОКИНОВ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ТОФАЦИТИНИБОМ (ТОФ) ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ (РА)

Лапкина Н. А.¹, Баранов А. А.¹, Абайтова Н. Е.¹, Ребриков Д. В.², Артюхова А. С.²

¹ ФГБОУ ВПО ЯГМУ Минздрава России

² РНИМУ имени Н. И. Пирогова

Введение/цель

Цель: исследовать концентрацию цитокинов (ИЛ1 β , ИЛ4, ИЛ6, ФНО- α , ИНФ γ , ИЛ10, ИЛ17 А, ИЛ17F, ИЛ21, ИЛ22, ИЛ23, ИЛ25, ИЛ31, ИЛ33, sCD40L) в сыворотке крови больных РА и их динамику на фоне лечения ТОФ.

Материал и методы

В исследование включено 10 больных РА в возрасте $51,9 \pm 12,6$ года с длительностью заболевания 7,0 [3,0; 20,0] лет. Индекс DAS28 составил $5,85 \pm 0,34$, CDAI — $32,4 \pm 5,72$, SDAI — $33,9 \pm 6,95$. Восемь пациентов получали стандартную базисную терапию, включая метотрексат 15–20 мг/неделю — 6 больных, лефлунамид 20 мг/день — 2 пациента на протяжении не менее 6 месяцев. Два пациента на момент исследования не принимали БПВП в связи с их непереносимостью, и тофацитиниб им был назначен в качестве монотерапии. Всем больным проведено лечение тофацитинибом в дозе 10 мг в течение 6 месяцев. Группу контроля составили 24 здоровых донора. Концентрацию 15 цитокинов в сыворотке крови: ИЛ1 β , ИЛ4, ИЛ6, ФНО- α , ИНФ γ , ИЛ10, ИЛ17 А, ИЛ17F, ИЛ21, ИЛ22, ИЛ23, ИЛ25, ИЛ31, ИЛ-33, sCD40L определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-PlexTM 200 System (BIO-RAD, США) до лечения и через 3 и 6 месяцев терапии.

Результаты/обсуждение

У больных РА отмечался более высокий уровень цитокинов: ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ10, ИЛ17 А, ИЛ21, ИЛ33, в то же время концентрация ФНО- α , ИЛ22 была выше у доноров (табл. 1).

На фоне терапии тофацитинибом уровни ИЛ6, ИНФ γ , ИЛ31 достоверно снижались через 3 и 6 месяцев лечения, а концентрация ИЛ25 уменьшилась к 6-му месяцу

Таблица 1. Концентрация цитокинов в сыворотке крови больных РА и здоровых доноров

Интерлейкины, пг/мл, (25-й; 75-й перцентили)	Больные РА (n=10)	Доноры (n=24)	p
ИЛ1 β , пг/мл	0,07 (0,03; 0,13)	0,31 (0,04; 1,64)	<0,05
ИЛ4, пг/мл	4,28 (3,32; 10,42)	3,56 (0,0; 24,41)	>0,05
ИЛ6, пг/мл	3,43 (2,44; 11,02)	1,08 (0,27; 1,92)	<0,05
ФНО α , пг/мл	1,35 (0,68; 2,41)	8,89 (2,35; 15,84)	<0,01
ИНФ γ , пг/мл	2,05 (1,48; 3,19)	0,69 (0,0; 3,33)	>0,05
ИЛ10, пг/мл	2,96 (1,20; 5,56)	0,0 (0,0; 2,41)	<0,01
ИЛ17 А, пг/мл	1,57 (0,42; 2,17)	0,58 (0,0; 1,29)	<0,05
ИЛ17F, пг/мл	2,49 (1,25; 12,38)	4,02 (1,46; 7,31)	>0,05
ИЛ21, пг/мл	4,74 (1,19; 49,36)	0,0 (0,0; 0,49)	<0,01
ИЛ22, пг/мл	2,76 (0,63; 4,10)	34,0 (3,47; 45,62)	<0,01
ИЛ23, пг/мл	13,54 (7,34; 46,27)	8,79 (0,0; 56,44)	>0,05
ИЛ25, пг/мл	1,11 (0,32; 2,18)	0,68 (0,11; 1,93)	>0,05
ИЛ31, пг/мл	6,95 (3,85; 17,72)	6,10 (2,87; 8,62)	>0,05
ИЛ33, пг/мл	13,66 (8,72; 38,48)	0,52 (0,17; 0,78)	<0,001
sCD40L, пг/мл	72,77 (8,90; 201,18)	110,81 (83,58; 122,55)	>0,05

Таблица 2. Динамика концентрации цитокинов в сыворотке крови больных РА на фоне терапии тофацитинибом

Интерлей- кины, пг/мл, (25-й; 75-й перцентили)	Исходный уровень	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
ИЛ1β, пг/мл	0,07 (0,03; 0,13)	0,05 (0,03; 0,08)	0,08 (0,06; 0,11)
ИЛ4, пг/мл	4,28 (3,32; 10,42)	3,96 (2,49; 13,25)	7,03 (3,69; 13,46)
ИЛ6, пг/мл	3,43 (2,44; 11,02)*,**	2,28 (1,62; 3,85)*	1,55 (1,33; 2,07)**
ФНОα, пг/мл	1,35 (0,68; 2,41)	1,11 (0,68; 1,76)	0,95 (0,49; 1,57)
ИНФγ, пг/мл	2,05 (1,48; 3,19)*,**	0,99 (0,49; 2,05)*	0,99 (0,49; 2,62)**
ИЛ10, пг/мл	2,96 (1,20; 2,56)	2,10 (1,50; 3,04)	2,41 (1,80; 3,99)
ИЛ17 А, пг/мл	1,57 (0,42; 2,17)	1,20 (0,71; 1,72)	1,27 (0,85; 1,27)
ИЛ17F, пг/мл	2,49 (1,25; 12,38)	1,56 (0,0; 3,30)	2,49 (1,87; 5,97)
ИЛ21, пг/мл	4,74 (1,19; 49,36)	2,07 (0,0; 5,93)	4,75 (4,75; 10,46)
ИЛ22, пг/мл	2,76 (0,63; 4,10)	1,18 (0,94; 2,21)	2,21 (0,32; 3,94)
ИЛ23, пг/мл	13,54 (7,34; 46,27)	10,26 (4,41; 19,74)	13,90 (8,80; 20,46)
ИЛ25, пг/мл	1,11 (0,32; 2,18)*	0,31 (0,0; 1,25)	0,42 (0,21; 1,4)*
ИЛ31, пг/мл	6,95 (3,85; 17,72)*,**	3,00 (1,50; 3,85)*	5,09 (3,85; 6,33)*,**
ИЛ33, пг/мл	13,66 (8,72; 38,48)	8,10 (3,90; 22,37)	14,07 (9,96; 26,09)
sCD40L, пг/мл	72,77 (8,90; 201,18)	15,31 (4,29; 34,80)	40,17 (26,53; 68,55)

терапии ($p < 0,05$). Не наблюдалось статистически значимых различий концентрации ИЛ1β, ИЛ4, ФНОα, ИЛ10, ИЛ17 А, ИЛ17F, ИЛ21, ИЛ22, ИЛ23, ИЛ-33, sCD40L в сыворотке крови у больных РА на фоне лечения тофацитинибом ($p > 0,05$) (табл. 2).

Выводы/заключение

Лечение тофацитинибом больных РА сопровождается снижением концентрации ИЛ6, ИНФγ, ИЛ31, ИЛ25.

ЧАСТОТА И СТРУКТУРА КОМОРБИДНЫХ ИНФЕКЦИЙ (КИ) У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ (РА) (ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ)

Литвинова М.А., Муравьева Н.В., Белов Б.С.
ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

Введение/цель

Проанализировать частоту и структуру КИ, а также вакцинальный статус у стационарного контингента больных РА, госпитализированных в НИИР им. В.А. Насоновой, в ходе одномоментного ретроспективного исследования.

Материал и методы

В исследование включены 80 больных РА: 68 женщин, 12 мужчин. Возраст пациентов 52 ± 14 лет, длительность заболевания $9,98 \pm 9,55$ года. У 97,5% больных активность РА была умеренной или высокой. 76,7% пациентов получали глюкокортикоиды (длительность приема $43,8 \pm 69,9$ месяца, средняя кумулятивная доза $14,5$ г в пересчете на преднизолон), 95% — метотрексат (средняя доза 18 мг в неделю, длительность приема $49,8 \pm 52,4$ месяца), 47,5% — лефлуномид (длительность приема $20,0 \pm 30,0$ месяца), 27,5% — генно-инженерные биологические препараты (этанерцепт — 9, ритуксимаб — 7, сарилумаб — 3, инфликсимаб — 2, абатацепт — 2, адалимумаб — 2, секукинумаб — 1, цертолизумаб пэггол — 1), 25% — гидроксихлорохин, 21,2% — сульфасалазин. Больные были опрошены врачом-исследователем с заполнением унифицированной анкеты.

Результаты/обсуждение

47,5% больных сообщили об увеличении частоты КИ после дебюта РА. Впервые диагностированы 124 случая

КИ: герпес-вирусные инфекции — 27 (в т.ч. 15 — опоясывающий герпес), инфекции мочевыделительной системы — 27, пневмония — 19, кандидоз кожи и слизистых — 14, тонзиллит — 13, острый бронхит — 8, отит — 8, синусит — 4, инфекции подкожно-жировой клетчатки — 4. У 65% пациентов отмечено более тяжелое течение ранее наблюдавшихся КИ. Временная отмена антиревматической терапии в связи с КИ имела место у 48,7% больных. У 14 пациентов из-за нарастания частоты КИ была изменена схема лечения. Обострение РА после перенесенной КИ отмечено у 72,5% больных. 12 пациентам в связи с КИ (пневмония — 9, острый бронхит — 2, пиелонефрит — 2, гайморит — 1, отит — 1) потребовалась госпитализация и внутривенное введение антибактериальных препаратов. Изучение вакцинального статуса у анкетированных больных показало, что лишь 13 из них были привиты, в т.ч. против гриппа — 13, против пневмококковой инфекции — 3.

Выводы/заключение

Проблема КИ при РА по-прежнему сохраняет свою актуальность. Охват вакцинацией пациентов с РА остается неудовлетворительным. Необходимы дальнейшие исследования на больших выборках больных с целью изучения распространенности КИ в зависимости от проводимой терапии (в первую очередь генно-инженерными биологическими препаратами), в т.ч. у вакцинированных пациентов.

СУБТИПЫ БОЛЬНЫХ РАННИМ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ АРТРИТОМ (НДА) И ОПТИМИЗАЦИЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ: РЕЗУЛЬТАТЫ 10-ЛЕТНЕГО ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Лучихина Е.Л.¹, Каратеев Д.Е.¹, Демидова Н.В.²

¹ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

² ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

Введение/цель

Ранний НДА представляет собой значительные затруднения в плане дифференциальной диагностики. Цель: Обосновать алгоритм дифференциальной диагностики НДА с точки зрения нозологических исходов.

Материал и методы

В исследование, начатое в 2003 году, включались пациенты с ранним артритом (≤ 12 месяцев), $n=761$, 82,8% женщин, 55,2% РФ+. Критерии включения: возраст ≥ 18 лет, не менее 1 припухшего сустава при первом посещении и/или положительный тест «сжатия» кистей и стоп, утренняя скованность ≥ 30 минут. 243 пациента были классифицированы как имеющие НПА: 46 (18,9%) мужчин, 197 (81,1%) женщин, возраст (медиана, квартили) — 44 [29; 53] года, длительность симптомов — 3 [2; 5] месяцев, количество припухших суставов (66/68) — 2 [1; 4], болезненных суставов — 3 [2; 6], 85 (35%) ревматоидный фактор (РФ) +, 63 (25,9%) анти-ССР+. Срок наблюдения больных НПА составил не менее 10 лет.

Результаты/обсуждение

Более 10 лет наблюдались 215 пациентов, 28 (11,5%) пациентов выпали из-под наблюдения. У 22 (10,2%) больных развилась стойкая спонтанная (без применения БПВП) ремиссия. Остальные пациенты были окончательно классифицированы как имеющие ревматоидный артрит (РА) — 138 (64,2%) и другие заболевания (не-РА) — 25,6%. Спектр диагнозов в группе «не-РА» включал: анкилозирующий спондилит, остеоартрит, подагру, псориатический

Таблица. Исходы у разных субтипов больных НДА, 10 лет наблюдения ($n=215$)

Субтипы НПА	Исход			p (Pearson хи-квадрат)
	Не-РА ($n=55$)	РА ($n=138$)	Спонтанная ремиссия ($n=22$)	
Моно- и олигоартрит ($n=140$)	40 (28,6%)	81 (57,9%)	19 (13,6%)	0,016
Полиартрит ($n=75$)	15 (20%)	57 (76%)	3 (4%)	
РФ-отр. и АЦЦП-отр. ($n=90$)	34 (37,8%)	41 (45,6%)	15 (16,7%)	<0,001
РФ+ или АЦЦП+ в низких титрах (<3 ВГН) ($n=92$)	20 (21,7%)	65 (70,7%)	7 (7,6%)	
Высокий РФ+ и высокие АЦЦП+ ($n=33$)	1 (3%)	32 (97%)	0	

Примечание. ВГН – верхняя граница нормы.

артрит, ревматическую полимиалгию, СКВ, смешанное заболевание соединительной ткани, саркоидоз, паранеопластические синдромы. Следующие характеристики на исходном уровне положительно коррелировали с развитием РА: артрит 3 и более суставов ($p=0,011$), артрит кисти ($p=0,005$), высокая СОЭ ($p<0,001$), высокий СРБ ($p=0,003$), РФ+ ($p<0,001$), АЦЦП+ ($p<0,001$), более старший возраст начала ($p=0,019$), более высокие уровни IgM РФ ($p=0,027$) и АЦЦП ($p<0,001$). Развитие стойкой спонтанной ремиссии отрицательно коррелировало с полиартритом ($p=0,033$), РФ-позитивностью ($p=0,034$), АЦЦП-позитивностью ($p=0,001$). Положительная сероконверсия наблюдалась: по РФ у 10 (4,7%) пациентов, у 8 развился РА, по АЦЦП – у 3 (1,4%) пациентов, у всех развился РА. Подразделение больных НДА на субтипы (табл.) достоверно связано с нозологическим исходом.

Выводы/заключение

Серонегативный олигоартрикулярный артрит и высоко серопозитивный артрит являются различными подтипами НДА. Сочетание серонегативности и олигоартрикулярного поражения ($n=52$) связано с относительно редким развитием РА (36,2%) и высокой частотой спонтанной ремиссии (22,4%). Пациенты, которые были высоко положительными (>3 ВГН) по РФ и АЦЦП, развили РА в 97% случаев и никогда не развивали спонтанной ремиссии. Представлен разработанный авторами оригинальный алгоритм ведения больных с ранним артритом.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ МЕТОТРЕКСАТА (МТ) В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ АКТИВНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ (РА) В СВЕТЕ ИМПЛЕМЕНТАЦИИ ОСНОВНЫХ ПРИНЦИПОВ СТРАТЕГИИ TREAT TO TARGET – T2T В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Маджонova М. М., Саидов Ё. У., Махмудов Х. Р., Халилова Д. А.

Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

Введение/цель

По современным представлениям рациональное применение МТ в качестве первого базисного противовоспалительного препарата с быстрой эскалацией дозы препарата до 20–25 мг/нед в пределах «окна возможности» или компонента комбинированной терапии считается ключевым положением в стратегии Treat to target – T2T. Цель: оценить динамику ведущих клинико-лабораторных показателей активности РА на фоне применения различных

лекарственных форм МТ в соответствии с требованиями стратегии T2T.

Материал и методы

Всего было обследовано 57 больных (48 женщин и 9 мужчин) с достоверным диагнозом РА (ACR, 1987 г.) в возрасте от 19 до 58 лет (средний возраст $54,6 \pm 4,3$ года). Обследование пациентов проводили по стандартной программе, включающей оценку влияния терапии через 3, 6 и 12 мес. на уровне клинико-лабораторных параметров активности РА. В зависимости от тактики проводимой терапии все пациенты были рандомизированно распределены на 2 группы. Пациенты I группы ($n=26$), которым был назначен МТ перорально в первоначальной дозе 7,5 мг/нед с быстрой эскалацией дозы препарата до 15–20 мг/нед, после выписки из стационара наблюдались у ревматологов по месту жительства. Пациентам II группы ($n=31$) был назначен методжект (МТЖ, medac GmbH – Германия) 10–20 мг/нед подкожно в течение не менее 6 мес. Пациентам II группы помимо обучения в школе «Ревматоидный артрит», ежемесячно проводились мониторинг и тщательный контроль за эффективностью и переносимостью терапии в условиях стационара. Пациенты I и II группы на следующий день (через сутки) после приема МТ или МТЖ принимали фолиевую кислоту в дозе 5 мг/нед. Наряду с МТ и МТЖ пациенты принимали НПВП (преимущественно мелоксикам и нимесулид), и некоторое число пациентов ($n=14$) принимали метипред в низких дозах – <10 мг/сут (в преднизолоновом эквиваленте) при наличии высокой активности РА и висцеральных проявлений заболевания. Активность РА и эффективность проводимой терапии оценивали по критериям EULAR (индексы DAS28, SDAI).

Результаты/обсуждение

Полученные результаты показали, что положительные сдвиги клинико-лабораторных показателей активности (ВАС, СОЭ, СРБ) и индексов DAS28 и SDAI в первые 3 и 6 мес. терапии наиболее ярко были представлены у пациентов II группы (группа тщательного наблюдения). В конце исследования все клинические проявления суставного синдрома и лабораторные показатели активности РА у подавляющего большинства обследованных пациентов показали положительную динамику, и большинство из них достоверно отличались от исходных данных.

Выводы/заключение

Применение МТЖ в интенсивном режиме в рамках стратегии T2T у пациентов с активным РА демонстрирует хороший профиль эффективности/переносимости и у большинства пациентов, обеспечивает достижение конечной цели терапии – состояния низкой активности заболевания/ремиссии – у 77,3% обследованных больных (против 34,6% на фоне приема МТ).

ИЗМЕНЕНИЯ ПРОФИЛЯ СУБПОПУЛЯЦИЙ Т- И В-ЛИМФОЦИТОВ ПРИ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА (РА)

Мартынова А. В., Попкова Т. В., Алексанкин А. П., Гриндева Г. И.

ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой»

Введение/цель

Цель: оценить влияние хронического воспаления при ревматоидном артрите (РА) на изменение субпопуляций Т- и В-лимфоцитов у пациенток с неэффективностью терапии метотрексатом (МТ).

Материал и методы

В исследование включены 40 женщин с РА (средний возраст 54,2; 47–62 года), разделенных на 2 группы: 1-я группа ($n=20$) – пациентки до терапии МТ («наивные») (длительность заболевания 56,5 (23–81) мес. DAS28 5,8 (5,15–6,2) и 2-я группа ($n=20$) – пациентки на терапии МТ (длительность заболевания 84 (24–121) мес., средняя доза МТ 20 (15–20) мг/неделю, продолжительность терапии МТ 24 (6–50) мес., DAS28 6,31 (5,64–6,88). Всем пациентам проведено иммунофенотипирование субпопуляций Т- и В-лимфоцитов и их определение методом проточной многоцветной цитофлуориметрии.

Результаты/обсуждение

В отличие от «наивных» пациенток, у больных на терапии МТ отмечалось достоверное снижение абсолютного (0,0015 (0,001–0,0035) против 0,003 (0,0017–0,0044), $p<0,02$) и относительного (1,15 (0,85–1,7) против 2,1 (1,6–3,1), $p<0,001$) числа В-клеток памяти, абсолютного (0,01 (0,005–0,015) против 0,0187 (0,0133–0,0289), $p<0,001$) и относительного (6,8 (3,55–10,70) против 16,0 (9,3–18,4), $p<0,001$) числа «переключенных» В-лимфоцитов ($CD19^+CD27^+IgD^+$). Снижение числа плазмобластов ($CD19^+CD38^{+++}CD27^-IgD^-CD20^-$) (абсолютные значения 0,00025 (0,00007–0,00035) против 0,000708 (0,0002304–0,001287), $p<0,001$) и транзиторных клеток ($CD19^+CD38^{++}CD10^+IgD^+CD27^-$) (абсолютные значения 0 (0–0,0001) против 0,00042408 (0,00016192–0,000624), $p<0,001$) также отмечено при длительном течении РА. Статистически значимых изменений иных субпопуляций В-лимфоцитов [дубль негативных В-клеток $CD19^+CD27^-IgD^+$, наивных В-клеток $CD19^+CD27^-IgD^+$, «не переключенных» В-лимфоцитов ($CD19^+CD27^+IgD^+$)] и в профиле Т-лимфоцитов не отмечено. Во второй группе пациентов отмечалось достоверное увеличение уровня СРБ и DAS28 в сравнении с «наивными» больными: 40,0 (15,5–72,9) против 24,0 (8,6–77,0) мг/л; 631 (5,64–6,88) против 5,8 (5,15–6,20) баллов соответственно. В обеих группах выявлена корреляционная связь числа припухших суставов с числом плазмобластов ($r=0,51$), клеток памяти ($r=0,54$) и «переключенных» В-клеток ($r=0,41$), $p<0,05$ во всех случаях.

Выводы/заключение

Несмотря на отсутствие эффективности терапии (МТ) на активность РА, выявлено снижение отдельных популяций В-лимфоцитов. Однако этого эффекта недостаточно для контроля активности заболевания, что предполагает разработку других методов изучения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ РИТУКСИМАБОМ И БЕЛИМУМАБОМ У БОЛЬНЫХ СКВ

Меснянкина А. А., Соловьев С. К., Асеева Е. А., Насонов Е. Л., Лиля А. М.

ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой»

Введение/цель

Определить эффективность последовательной (комбинированной) терапии с применением ритуксимаба (РТМ) и белимумаба (БЛМ) у пациентов с активной системной красной волчанкой (СКВ).

Материал и методы

10 пациентов с достоверной СКВ высокой и средней степени активности заболевания, из них 6 с кожно-суставными проявлениями, 4 с поражением почек, васкулитом. Пациенты получали РТМ в дозе 500–2000 мг с премедикацией 6-метилпреднизолоном, а затем назначался БЛМ по стандартной схеме 10 мг/кг 1 раз в месяц. Срок наблюдения до 1 года. Исходно в момент введения РТМ и затем каждые 3 месяца (что соответствует 1–4-му визиту) от инициации терапии БЛМ проводилась оценка эффективности и переносимости терапии, концентрации аутоантител, компонентов комплемента, а также дозы пероральных ГК.

Результаты/обсуждение

На фоне комбинированной терапии ГИБП наблюдалось значительное клинико-лабораторное улучшение: снижение активности заболевания (исходно Me SLEDAI-2k составляла 12 [9,5; 17,0] баллов, на 4-м визите Me составляла 2 [2; 7] баллов), концентрации антител к двуспиральной ДНК (АТ к дс-ДНК) (исходно до введения РТМ Me составляла 101 [39; 250] Ед/мл, к 4-му визиту Me составляла 13 [6; 112] Ед/мл), С3 (исходно до введения РТМ Me составляла 0,44 [0,39; 0,59] г/л; к 4-му визиту Me 0,85 [0,81; 0,88] г/л), С4 (исходно до введения РТМ Me составляла 0,06 [0,03; 0,10] г/л; к 4-му визиту Me составляла 0,17 [0,15; 0,26] г/л) компонентов комплемента. Большинство пациентов получали преимущественно средние и низкие дозы пероральных ГК в качестве иницирующей терапии. В динамике доза ГК была снижена более чем на четверть за год наблюдения, а у части больных удалось полностью их отменить.

Выводы/заключение

Комбинированная терапия ГИБП с применением РТМ и БЛМ является перспективным методом лечения активной СКВ. Применение такой схемы способствует быстрому и эффективному снижению активности заболевания, нормализации лабораторных маркеров СКВ (ат к дс-ДНК, С3, С4), применению более низких доз пероральных ГК и, как следствие, снижению риска развития необратимых органических повреждений.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ, АНАЛИЗУ И ОЦЕНКЕ КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ОСТЕОАРТРИТЕ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

Мирзоев А. Д., Саидов Ё. У., Мизонов А. А.

Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

Введение/цель

Имплементация современной фармакотерапевтической стратегии первичного остеоартрита (ОА) в реальной клинической практике требует установления диагноза заболевания в раннем периоде развития болезни, а также своевременной диагностики коморбидных и/или мультиморбидных заболеваний, наличие которых диктует необходимость не только пересмотра, но и оптимизации терапевтической стратегии заболевания в целом. Цель: изучение и оценка современных подходов к ранней диагностике первичного ОА коленных суставов, идентификации спектра и частоты встречаемости коморбидных заболеваний.

Материал и методы

В исследование были включены 68 больных с первичным ОА коленных суставов. С целью ранней диагностики заболевания и идентификации спектра и частоты встречаемости коморбидных и мультиморбидных патологических состояний применялись современные лабораторно-инструментальные методы диагностики: УЗИ внутренних органов и сонных артерий, ЭКГ, ЭхоКГ, исследование содержания провоспалительных цитокинов — ФНО- α , ИЛ6, СРБ, по показаниям МРТ суставов и внутренних органов и артросонография (АСГ) коленных суставов.

Результаты/обсуждение

Наиболее информативными симптомами в ранней диагностике первичного ОА коленных суставов являлись: типичный болевой синдром, вялотекущий синовит и характерные изменения со стороны мягких пери- и интраартикулярных тканей и костных структур коленного сустава, выявляемых с помощью МРТ и АСГ коленных суставов. Коморбидные заболевания имели 76,4% обследованных больных. Чаше всего наблюдались: кардиоваскулярная патология (КВП, 66,2%), метаболический синдром (МС, 58,8%), патология желудочно-кишечного тракта (17,6%), сахарный диабет 2-го типа (13,2%) и патология органов дыхания (11,6%). Подавляющее большинство больных (64,7%) с развернутым ОА (II и III стадии заболевания) имели два и более коморбидных заболеваний.

Выводы/заключение

Ранняя диагностика первичного ОА коленных суставов требует комплексного подхода с всесторонним анализом и оценкой как субъективных и объективных симптомов поражения коленного сустава, так и данных МРТ и АСГ. Наиболее распространенными и прогностически неблагоприятными коморбидными патологическими состояниями у пациентов с первичным ОА коленных суставов являются КВП и МС, которые имеют тесные ассоциативные взаимосвязи с патогенетическими аспектами ОА. Хроническое низкоинтенсивное (low-grade) воспаление играет ключевую роль как в патогенезе ОА, так и КВП и МС, что предполагает мультифакториальный характер и «коморбидный патогенез» кардиоваскулярных и метаболических нарушений при первичном ОА.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МОНО- И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АРТРА С ОСТЕНИЛОМ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ОСТЕОАРТРИТОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

Мирзоев А. Д., Саидов Ё. У., Кобилова Д. Х., Назаров Б. Д.

Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

Введение/цель

В современной фармакотерапевтической стратегии первичного остеоартрита (ОА) центральное место занимают медленнодействующие противовоспалительные средства (МДПВС) (так называемые «хондропротекторы») и интраартикулярные инъекции препаратов гиалоурановой кислоты (ГЛК). Цель: сравнительная оценка эффективности моно- и комбинированной терапии артра с остенилом у пациентов с ранним и развернутым первичным ОА коленных суставов.

Материал и методы

Проведен сравнительный анализ и оценка эффективности моно- и комбинированной терапии артра с остенилом у пациентов с первичным ОА коленных суставов ($n=68$), которые в зависимости от эволюционных этапов прогрессирования заболевания были распределены на три группы: а) 1-я группа — пациенты с I стадией ОА ($n=18$); б) 2-я группа — пациенты со II стадией ОА ($n=27$); в) 3 группа — пациенты с III стадией ОА ($n=23$). Всем пациентам I, II и III групп был назначен комбинированный препарат из группы МДПВП артра по 1 таблетке 3 раза в день после еды в течение первых 3 недель, затем по 1 таблетке 2 раза в день в течение 6 месяцев. Среди пациентов 2-й и 3-й группы были идентифицированы больные, соответственно, 11 (40,7%) и 10 (43,4%), у которых имело место наличие факторов риска прогрессирования ОА (возраст >60 лет, метаболический синдром, рецидивирующий синовит коленного сустава, интенсивный болевой синдром). Данным категориям пациентов с ОА коленных суставов с целью интенсификации терапии заболевания были осуществлены интраартикулярные введения (по 3 еженедельные инъекции в каждый коленный сустав) препарата ГЛК — остенила 2,0 мл из семейства гиланов. Длительность исследования составила 9 мес. (6 мес. терапии и 3 мес. наблюдения).

Результаты/обсуждение

Статистически значимое уменьшение интенсивности болевого синдрома и улучшение показателей индекса WOMAC (всех его составляющих параметров и суммарного значения), а также клинико-лабораторные показатели тяжести и активности ОА наблюдались с 3-го месяца терапии и на протяжении всего периода наблюдения, преимущественно у пациентов с ранним ОА.

Выводы/заключение

Курсовое применение артра в эффективной суточной дозе у пациентов с первичным ОА коленных суставов (особенно в ранних стадиях заболевания) как в виде монотерапии, так и в сочетании с остенилом позитивно влияет на все клинические симптомы ОА коленных суставов: быстро и эффективно регрессирует болевой синдром, скованность, заметно улучшает функциональное состояние пациентов и максимально лимитирует прием нестероидных противовоспалительных препаратов. Дополнительное применение остенила является альтернативным способом в терапии больных с тяжелыми и поздними формами первичного ОА.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ОТНОШЕНИЕМ НЕЙТРОФИЛОВ К ЛИМФОЦИТАМ И АКТИВНОСТЬЮ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Муравьев Ю. В., Лебедева В. В., Глухова С. И., Литвинова М. А., Головина О. А., Вознюк К. О., Седельникова М. А.

ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой»

Введение/цель

Цель: проанализировать взаимосвязь между отношением нейтрофилов к лимфоцитам и активностью воспаления при болезни Стилла взрослых, псориатическом артрите, системных васкулитах, ревматоидном артрите, болезни Бехчета.

Материал и методы

В исследование были включены находившиеся на лечении в клинике НИИР им. В. А. Насоновой 170 больных воспалительными ревматическими заболеваниями: 33 (женщин 29, мужчин 4; средний возраст $35,3 \pm 12,1$ года) — болезнью Стилла взрослых (БСВ), соответствующих критериям Yamaguchi (1992); 45 (женщин 30, мужчин 15; средний возраст $41,3 \pm 12,0$ лет) — псориатическим артритом (ПсА), соответствующих критериям CASPAR (2006); 31 (женщин 16, мужчин 15; средний возраст $47,6 \pm 14,0$ лет) — системными васкулитами (СВ); 30 (женщин 23, мужчин 7; средний возраст $50,2 \pm 7,2$ года) — ревматоидным артритом (РА), соответствующих критериям ACR/EULAR (2010); 31 (женщин 14, мужчин 17; средний возраст $36,1 \pm 9,2$ года) болезнью Бехчета (ББ) соответствующих критериям ISBD 1990 г. Контрольную группу (КГ) составили 59 (женщин 23, мужчин 36; средний возраст $31,6 \pm 7,2$ года) здоровых доноров. Провели сопоставление скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка (СРБ) с отношением нейтрофилов к лимфоцитам (НЛО), числом лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов, используя *t*-критерий Стьюдента и критерий χ^2 Пирсона. Для определения взаимного влияния этих показателей использовали корреляционный анализ Спирмена.

Результаты/обсуждение

У всех включенных в исследование больных отмечено достоверное увеличение НЛО и числа нейтрофилов, при БСВ, ПсА, СВ — числа лейкоцитов, при РА — числа лимфоцитов (таблица).

Получены статистически значимые корреляции НЛО с показателями СОЭ ($r=0,409$) и СРБ ($r=0,464$) при ПсА; с показателями СОЭ ($r=0,379$) и СРБ ($r=0,392$) при РА. Показатель НЛО при ББ был статистически значимо выше показателя НЛО в КГ ($p=0,001$), но не коррелировал с СОЭ и СРБ.

Выводы/заключение

Отношение нейтрофилов к лимфоцитам при воспалительных ревматических заболеваниях является потенциальным маркером воспаления.

Таблица. Изучаемые сравнительные данные больных и здоровых

Диагноз	СОЭ, мм/ч**	СРБ, мг/л**	Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$ $M \pm \sigma$	Нейтрофилы, абс. $\times 10^9$ $M \pm \sigma$	Лимфоциты, абс. $\times 10^9$ $M \pm \sigma$	НЛО $M \pm \sigma$
БСВ ($n=33$)	45 (25–67)	60,4 (16,9–150)	$19,4 \pm 8,6^*$	$10,1 \pm 5,8^*$	$2,7 \pm 2,2$	$5,30 \pm 4,73^*$
ПсА ($n=45$)	23 (7–54)	5,8 (2,5–34)	$7,4 \pm 2,6^*$	$4,9 \pm 2,2^*$	$2,1 \pm 0,7$	$2,48 \pm 1,06^*$
СВ ($n=31$)	20 (9–65)	4,4 (1,6–26,4)	$10,3 \pm 3,9^*$	$7,2 \pm 3,6^*$	$2,0 \pm 1,2$	$5,14 \pm 4,53^*$
РА ($n=30$)	16 (12–24)	7,6 (1,7–27,8)	$6,8 \pm 1,2$	$4,2 \pm 2,2^*$	$1,8 \pm 0,7^*$	$2,65 \pm 1,62^*$
ББ ($n=31$)	8 (4–13)	1,7 (0,8–4,1)	$8,0 \pm 3,1$	$5,07 \pm 2,48$	$2,4 \pm 1,1$	$2,37 \pm 1,65^*$
КГ ($n=59$)	-	-	$6,1 \pm 1,2$	$3,5 \pm 0,9$	$2,2 \pm 0,6$	$1,61 \pm 0,47$

Примечание. * p — статистически значимые различия по сравнению с КГ. ** Медиана (25–75-й процентиль).

ИММУНОГЕННОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ 23-ВАЛЕНТНОЙ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНЫ У БОЛЬНЫХ СПОНДИЛОАРТРИТАМИ (ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ)

Муравьева Н. В., Белов Б. С., Черкасова М. В., Лукина Г. В., Коротаева Т. В.

ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой»

Введение/цель

Цель: оценить иммуногенность и безопасность 23-валентной пневмококковой вакцины (ППВ-23) у больных спондилоартритами (СПА).

Материал и методы

В исследование включены 33 больных СПА (26 мужчин, 7 женщин, возраст $38,9 \pm 10,0$ года, длительность заболевания $14,1 \pm 9,3$ года). У 25 из них диагностирован анкилозирующий спондилит, у 8 — псориатический артрит. 7 больных имели в анамнезе более 2 эпизодов инфекций нижних дыхательных путей (пневмония, бронхит). На момент включения в исследование у большинства пациентов активность СПА была высокой или умеренной. Все больные получали нестероидные противовоспалительные препараты 11 — метотрексат, 7 — сульфасалазин, 3 — глюкокортикоиды, 2 — этанерцепт, 2 — лефлуномид. У 15 пациентов вакцинацию выполняли перед назначением секукиумаба, у 3 — этанерцепта, у 3 — адалимумаба, у 1 — голимумаба. ППВ-23 (Пневмовакс-23, MSD) вводили в количестве 1 дозы (0,5 мл) подкожно. Уровень антител к пневмококковому капсульному полисахариду определяли с помощью набора EIA PCP IgG (TestLine Clinical Diagnostics s.r.o., Czech Republic) перед вакцинацией, через 1 и 3 месяца после вакцинации. Длительность наблюдения за больными составила $8,1 \pm 3,9$ месяца, в т. ч. у 11–12 месяцев.

Результаты/обсуждение

Медиана [25-й, 75-й перцентили] концентрации пневмококковых антител перед вакцинацией ППВ-23 составила $78,2 \text{ U/ml}$ [35,2; 246,3], через 1 месяц — $246,7 \text{ U/ml}$ [148,6; 266,1], через 3 месяца — $261,1 \text{ U/ml}$ [214,1; 273,4]. Через 1 и 3 месяца после вакцинации концентрация антител к пневмококковому капсульному полисахариду была значимо выше по сравнению с исходными показателями ($p=0,04$ и $p=0,008$ соответственно). Ни у одного больного не наблюдалось обострения СПА. Случаев инфекций нижних дыхательных путей не отмечено. 2 пациента (в анамнезе у одного из них отит каждые 2–3 месяца, у другой — бронхит или синусит ежемесячно, требовавшие приема антибиотиков) сообщили об отсутствии инфекций после вакцинации в течение 11 и 4 месяцев соответственно. У 82% больных переносимость вакцинации была хорошей. Реакции в месте инъекции (боль, отек и гиперемия кожи до 2 см в диаметре), разрешившиеся самостоятельно

через 3–5 дней, отмечены у 4 пациентов. У 2 больных зарегистрирована выраженная местная реакция в виде боли в руке, инфильтрата и гиперемии кожи до 8 и 15 см в диаметре соответственно, сопровождавшаяся у одного пациента субфебрильной лихорадкой в течение 2 дней, у другого — фебрильной лихорадкой в течение 3 дней. Указанные явления полностью купировались после назначения парацетамола и антигистаминных препаратов.

Выводы/заключение

Предварительные результаты свидетельствуют об удовлетворительной иммуногенности и безопасности ППВ-23 у больных СПА. Для более точной оценки иммуногенности и безопасности вакцины, а также изучения влияния антиревматической терапии на эффективность иммунизации необходимы дальнейшие исследования.

IGA-АССОЦИИРОВАННЫЙ ВАСКУЛИТ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ

Нехайчик Т. А., Рудой А. С., Куксов М. С.

УО БГМУ

Введение/цель

IgA-васкулит (пурпура *Schonlein – Henoch*) лидирует по распространенности среди васкулитов у мужчин молодого возраста. Военнослужащие срочной и контрактной службы попадают в зону риска по развитию IgA-васкулита по нескольким параметрам: возраст 18–45 лет, мужской пол, повышенный риск острых инфекций, переохлаждений, значительные физические нагрузки. **Цель:** оценить особенности течения и исходов IgA-васкулита у военнослужащих.

Материал и методы

Проведен анализ 45 клинических случаев IgA-васкулита среди пациентов ГУ «432 ГВКМЦ ВС РБ» за 4-летний период. Средний возраст составил $23,5 \pm 4,0$ года (18–30 лет).

Результаты/обсуждение

Наиболее часто дебюту заболевания предшествовали острые или обострения хронических респираторных инфекций ($n=20$, 45%), реже — прием медикаментов, пищевые аллергены, а также вакцинация и длительные статические нагрузки. У всех пациентов имел место кожный синдром, преимущественно в виде мономорфной пурпуры со сгущениями в местах естественных складок и плотного прилегания одежды. Сложности в первичной диагностике представляли случаи ($n=7$; 15,6%), когда пурпура не была первым проявлением заболевания. Отмечались особые формы кожного синдрома, представленные геморрагической петехиальной сыпью с участками множественных геморрагий и некрозов, частота развития которых увеличивалась с возрастом пациентов. Вторым по частоте клиническим проявлением ($n=28$; 62%) был суставной синдром в виде симметричного олигоартрита с вовлечением крупных и средних суставов конечностей либо артралгии без артрита. К особенностям у взрослых следует отнести вовлечение в воспалительный процесс локтевых суставов в 5,9% случаев. У 14 из 28 пациентов суставной синдром дебютировал параллельно с геморрагической сыпью на коже. У 11 пациентов (24,4%) выявлены изменения в анализах мочи в первые дни заболевания в виде микрогематурии и протеинурии, которые быстро регрессировали и были расценены как проявление токсической нефропатии. Предикторы серьезных патологических поражений почек (макрогематурия, массивная

протеинурия) у 5 мужчин (11,1%) были отсрочены по времени и наблюдались через 1,5–3 недели от начала заболевания, в большинстве случаев после обратного развития других проявлений болезни. В этих случаях изменения имели стойкий характер с формированием в дальнейшем хронической почечной недостаточности несмотря на адекватное, в том числе иммуносупрессивное лечение (ГК, цитостатики). Поражение почек всех случаев было подтверждено результатами нефробиопсии и дифференцировалось от почечных поражений при прочих васкулитах. Симптомы поражения ЖКТ имели место в 7 из 45 случаев (16%). У троих пациентов развилось желудочно-кишечное кровотечение, купированное консервативными методами. У двоих пациентов старше 25 лет абдоминальный болевой синдром имел стойкий рецидивирующий характер и был купирован только после проведения плазмафереза. В 62% случаев ($n=28$) имело место рецидивирующее течение васкулита.

Выводы/заключение

Клиническая практика и анализ опубликованных работ последних лет указывают на отличия в клиническом течении, ответе на терапию, исходах IgA-васкулита у лиц призывного возраста, что снижает чувствительность и специфичность общепринятых критериев диагностики и требует индивидуального подхода к каждому пациенту.

ТЕРАПИЯ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫМ БИОЛОГИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТОМ ЮВЕНИЛЬНОГО ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА – 15-ЛЕТНИЙ ОПЫТ

НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
Никишина И. П., Арсеньева С. В., Костарева О. М.,
Каледа М. И., Шаповаленко А. Н., Латыпова А. Н.
ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой»

Введение/цель

Ювенильный псориатический артрит (ЮПсА) — один из клинических вариантов ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), удельный вес которого в структуре ЮИА составляет от 1 до 11%. ЮПсА характеризуется многообразием клинических проявлений и неблагоприятным течением, рефрактерным к терапии, часто требующим назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). **Цель** исследования: анализ применения ГИБП у пациентов ЮПсА в когорте пациентов детского отделения с акцентом на частоту достижения неактивного статуса болезни, выживаемости терапии, потребности в переключении на другую линию ГИБП.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включено 1095 пациентов с ЮИА, получавших ГИБП и наблюдавшихся в клинике в период 2004–2019 гг.

Результаты/обсуждение

Среди 1095 пациентов с различными вариантами ЮИА, получавших ГИБП за последние 15 лет, в отдельную выборку для анализа выделены больные ЮПсА (50 пациентов). Возраст от 2 до 18 лет (Me 13,3 года на момент включения в исследование), из них 57% девочек. Средний возраст дебюта артрита $7,4 \pm 5,3$ года (Me 6,75). Все пациенты отвечали классификационным критериям ЮПсА, однако кожный псориаз имел место только у 69,4% (34) с манифестацией в возрасте 10 ± 5 лет. У 25 из 34 (73,5%) развитие псориаза предшествовало артриту в среднем за $5 \pm 3,9$ года (Me 3). У 6 псориатические высыпания проявились

на фоне ГИБП (инфликсимаб — 2, адалимумаб — 3, абатацепт — 1), через $3,6 \pm 1,3$ года (Ме 4) после дебюта артрита и через 2,7 года после назначения ГИБП. У 7 пациентов ЮПСА сопутствовала серьезная коморбидная патология (сахарный диабет 1 типа — у 2; синдром Дауна; шизофрения; олигофрения с выраженной задержкой физического развития; поликистоз яичников; острый лимфобластный лейкоз). Клиническая картина представлена полиартритом 84%, олигоартритом 8%, 8% имели выраженное аксиальное поражение. Сакроилеит был выявлен у 20 (40%), дактилит у 21 (42%), увеит у 10 (20%). У 16/35 пациентов (45%) был выявлен HLA B27, АНФ позитивность отмечалась в 32% случаев. Средняя длительность заболевания на момент назначения первого ГИБП составила 5 ± 4 года (Ме 3,75). У 17 (34%) на момент начала терапии ГИБП длительность заболевания не превышала 3 лет, у 9 (18%) больных длительность заболевания составила более 10 лет. 44 пациента получали метотрексат, 5 метотрексат был назначен одновременно с ГИБП, 1 без БПВП по причине непереносимости. Суммарное число назначений ГИБП составило 82 (инфликсимаб — 19, адалимумаб — 22, этанерцепт — 27, голимумаб — 4, абатацепт — 5, тоцилизумаб — 2, устекинумаб — 2, ритуксимаб — 1). У 44% имеется опыт применения 2 и более ГИБП (16—2 ГИБП, 5—3 ГИБП, у одного пациента — 5 ГИБП). Причиной отмены ГИБП стали первичная/вторичная неэффективность (19/36, 53%), нежелательные явления (8/36, 22%), организационные сложности лекарственного обеспечения преимущественно после достижения 18-летнего возраста (7/36, 20%), ремиссия (2/36, 5%). Среди серьезных нежелательных явлений зарегистрированы рассеянный склероз на 6-м году применения абатацепта, беременность на 3-м году применения адалимумаба (прерывание на 16-й неделе); выраженная локальная реакция в месте введения этанерцепта — 1; инфузионные реакции (1 — ритуксимаб, 2 — инфликсимаб); увеит *de novo* (2 — этанерцепт).

Выводы/заключение

Пациенты с ЮПСА характеризуются высокой долей рефрактерности к ГИБП, что требует назначения 2-й и 3-й линии при ограниченном выборе препаратов с зарегистрированными педиатрическими показаниями. Особого изучения требует манифестация псориаза *de novo*, преимущественно развившегося на фоне применения ингибиторов ФНО-альфа.

РОЛЬ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ СЕРОНЕГАТИВНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА (РА)

Нистор А. И.

Государственный медицинский университет им. Николае Тестемицану, Республика Молдова

Введение/цель

АнтиЦЦП и РФ — это те иммунологические маркеры, которые определяют серологический тип РА: серопозитивный (спРА) и серонегативный (снРА). Чувствительность и специфичность Критериев классификации ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 составляет примерно 75%, поэтому предлагается использовать ультразвуковое исследование (УЗИ) для ранней диагностики снРА. УЗИ позволяет выявить ранние воспалительные и деструктивные изменения, что имеет большое значение для раннего начала лечения. Цель исследования была определить роль УЗИ

в ранней диагностике снРА и прогностических различий в зависимости от серопозитивности.

Материал и методы

Были включены 102 пациента. Все пациенты были с симптомами артрита до 2 лет. Лучезапястные суставы, проксимальные межфаланговые суставы (II–V), пястно-фаланговые суставы, плюснефаланговые суставы и голеностопные суставы были исследованы клинически и ультрасонографически. Определялись РСБ, СОЭ, РФ, АЦЦП, суставной индекс Ричи, а также оценка активности заболевания пациентом и врачом по визуальным аналоговым шкалам (ВАШ) 0–100 мм. Был рассчитан балл (DAS28). Результаты УЗИ оценивали по наличию синовиальной пролиферации, оценке синовиальной васкуляризации с помощью Power Doppler (PD), наличию эрозий и их количеству, наличию тендинита и теносиновита. Каждую из них распределяли по полуколичественной шкале от 0 до 3 и сравнивали группы в зависимости от серологии РА.

Результаты/обсуждение

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от серологического типа РА. I группа — 65 (64%) пациентов с серопозитивным РА (РФ и/или АЦЦП положительные) и группа II — 37 (36%) пациентов с серонегативным РА (РФ и АЦЦП отрицательные). Средний возраст составил 66,5 лет (33–67) по сравнению с 58,5 года (23–71). В серонегативной группе количество безболезненных и опухших суставов было незначительным. Показатель DAS 28 был ниже в группе I на 4,48 (3,42–5,65) в сравнении с 5,18 (4,31–6,18). SIV — 50 в сравнении с 70 во II группе. На УЗИ — наличие синовита было достоверно выше в серонегативной группе. Показатель PD ≥ 2 был значительно выше в серонегативной группе по сравнению с серопозитивной. Наличие эрозий было значительно выше в группе спРА — у 18 пациентов (27%), в основном в области запястья и проксимальных межфаланговых суставов. В серонегативной группе эрозии выявлены у 2 пациентов (5%). Теносиновит и тендинит присутствовали в обеих группах с незначительной разницей.

Выводы/заключение

У пациентов с серонегативным РА воспалительная активность более выражена, чем у серопозитивных. У пациентов с серопозитивным РА в первые годы болезни прогрессирует деструкция кости (наличие ультразвуковых эрозий) быстрее, чем у серонегативных, и коррелирует с наличием и показателями уровня АЦЦП. Результаты ультразвукового исследования повлияли на правильность ранней постановки диагноза РА. Использование ультразвука как предварительной диагностики было особенно полезно у пациентов с серонегативным РА.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МАНИФЕСТАЦИИ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ДЕПОНИРОВАНИЯ КРИСТАЛЛОВ ПИРОФОСФАТА КАЛЬЦИЯ (БДПК)

Новикова А. М., Чикина М. Н., Ильиных Е. В., Желябина О. В., Елисеев М. С.

ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой»

Введение/цель

Ассоциация БДПК и одного из ее основных проявлений — хондрокальциноза (ХК) с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ) давно доказана, при этом ХК и БДПК

Таблица. Частота встречаемости рентгенологического признака поражения легких по данным КТВР за пятилетний период наблюдения, n (%)

Параметры	Всего, $n=77$		1-я группа, $n=16$		2-я группа, $n=39$		3-я группа, $n=22$	
	исходно	через 5 лет	исходно	через 5 лет	исходно	через 5 лет	исходно	через 5 лет
Ретикулярные изменения	41 (53)	50 (60)	12 (75)	13 (81)	22* (56)	32* (82)	7 (32)	5 (23)
Симптом «матового стекла»	16 (21)	11 (14)	3 (18)	1** (6)	8 (21)	3*** (8)	5 (23)	7*** (32)
Смешанные изменения («матовое стекло», ретикулярные изменения, «сотовое легкое»)	19 (25)	25 (30)	1 (6)	1 (6)	8 (21)	7 (18)	10**** (45)	17**** (77)

Примечание: * 2-я группа в первой точке по сравнению с третьей точкой исследования ($p<0,05$); ** 3-я группа по сравнению с 1-й группой ($p<0,05$); *** 3-я группа по сравнению со 2-й группой ($p<0,05$) через 5 лет; **** 3-я группа в первой точке исследования по сравнению с третьей точкой ($p<0,05$).

рассматриваются как позднее осложнение ПГПТ. Цель: демонстрация клинического случая манифестации ПГПТ после развития БДПК и выявления ХК.

Материал и методы

Пациент Б., 67 лет (1953 г.р.). Наблюдается в НИИР им В.А. Насоновой с диагнозом БДПК, хронический артрит (псевдоревматоидная форма по классификации McCarty). Дебют заболевания в 1973 г. (в 20 лет) с острого артрита левого коленного сустава, который вначале купировался приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, а уже в возрасте 46 лет артрит хронизировал. Впервые обследован в НИИР в возрасте 57 лет (2011 г.) с жалобами на боли, припухлость в лучезапястных суставах, пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых суставах кистей, утреннюю скованность около 30 минут. На рентгенограммах кистей и коленных суставов и при ультразвуковом исследовании обнаружены типичные признаки ХК, а при исследовании синовиальной жидкости в поляризованном микроскопе подтверждено наличие кристаллов пирофосфата кальция. Лабораторно было выявлено повышение С-реактивного белка до 28,8 мг/л. Пациенту был выставлен диагноз: БДПК, хронический артрит, что потребовало проведения противовоспалительной терапии колхицином 1 мг/сут. При этом сывороточный уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) составил – 27,78 пг/мл, общего кальция – 2,42 ммоль/л, кальция ионизированного – 1,15 ммоль/л, однако отмечалось снижение уровня фосфора в сыворотке до 0,62 ммоль/л. Длительное время пациент не обращался за медицинской помощью, поскольку состояние оставалось удовлетворительным, артриты не рецидивировали. В возрасте 65 лет (2018 г.), был повторно обследован в НИИР в связи ухудшением состояния, рецидивом артритов лучезапястных, левого коленного и обоих голеностопных суставов. Было выявлено повышение ПТГ сыворотки до 252 пг/мл, при этом сывороточный уровень общего кальция составил – 3,56 ммоль/л, кальция ионизированного – 1,77 ммоль/л, также отмечалось снижение уровня фосфора сыворотки – 0,65 ммоль/л, гипомagneмизм до 0,23 ммоль/л и незначительное повышение уровня щелочной фосфатазы – 132,0 ед/л. При дальнейшем дообследовании выявлена аденома паращитовидной железы.

Результаты/обсуждение

Особенностью данного случая является позднее развитие аденомы паращитовидной железы и ПГПТ у пациента – после манифестации и длительного течения БДПК. То есть в данном случае ХК был предиктором развития ПГПТ, а не его исходом.

Выводы/заключение

ХК при ПГПТ рассматривается эндокринологами и ревматологами как позднее осложнение заболевания или даже является случайной находкой. Однако, по данным

литературы и собственного клинического опыта, ХК может быть ассоциирован с ПГПТ в куда большем количестве случаев, а также быть предшественником развития ПГПТ, что требует более тщательного обследования пациентов и проведения дальнейших исследований.

АССОЦИАЦИЯ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ С ПРОГРЕССИРОВАНИЕМ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ (ССД) И ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ (ИПЛ) ЗА 5-ЛЕТНИЙ ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ

Овсянникова О. Б., Конева О. А., Гарзанова Л. А., Ананьева Л. П., Десинова О. В., Шаяхметова Р. У., Старовойтова М. Н.

ФГБНУ «НИИР им В.А. Насоновой»

Введение/цель

Цель: оценить частоту и динамику ведущих рентгенологических признаков у пациентов ССД с разным течением интерстициального поражения легких.

Материал и методы

В исследование были включены 77 пациентов с достоверным диагнозом ССД и ИПЛ (средний возраст на момент включения составил $46,2 \pm 13,4$ года; давность заболевания от первого не-Рейно синдрома – $7,4 \pm 6,6$ года, 69% с лимитированной формой; женщины составили 93%). Длительность наблюдения $58,9 \pm 11,4$ месяца. С помощью компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа (16 пациентов) с положительной динамикой; 2-я группа (39 пациентов) без динамики и 3-я группа (22 пациента) с отрицательной динамикой по КТВР.

Результаты/обсуждение

Частота ведущих признаков ИПЛ, выявляемых на КТВР, а также их динамика у всех больных и в группах с разной динамикой ИПЛ представлены в таблице.

Количество пациентов с симптомом «матового стекла» в 1-й и 2-й группах уменьшилось, и только в 3-й группе увеличилось и стало достоверно выше, чем в других группах ($p<0,05$). В 3-й группе поражение легких было более выраженным и характеризовалось наличием смешанных изменений легких, которые достоверно росли за пятилетний период наблюдения. В 1-й группе в рентгенологической картине ретикулярные изменения преобладают над симптомом «матового стекла» и смешанными изменениями как в начале, так и в конце наблюдения, а количество больных со смешанными изменениями легких остается минимальным. Во 2-й группе достоверно возросло количество больных с ретикулярными изменениями

($p < 0,05$). Третья группа исходно имела более выраженные изменения по КТВР: так, смешанные изменения встречались в 45% и достоверно выросли за пятилетний период наблюдения ($p < 0,05$), что свидетельствует о более тяжелом процессе в легких.

Выводы/заключение

Таким образом, рентгенологический признак «ретикулярные изменения» ассоциировался с положительной динамикой ССД, косвенно являясь хорошим прогностическим признаком, а рентгенологические признаки «матовое стекло» и «смешанные изменения» ассоциировались с прогрессированием заболевания, являясь признаками плохого прогноза.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ПРОГРАММЫ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРИТОМ (ОА)

Орлова Е. В.

ГАОУЗ «МНПЦ МРВСМ ДЗМ»

Введение/цель

Проведение медицинской реабилитации с использованием нефармакологических методов лечения является важнейшей частью комплексной терапии ОА. Цель: оценить эффективность 12-месячной реабилитационной программы больных ОА.

Материал и методы

В исследование были включены 50 пациентов с ОА суставов кистей, коленных и голеностопных суставов (76% женщин, возраст от 48 до 69 лет, длительность заболевания от 2 до 15 лет), рандомизированных на 2 группы. Все больные получали нестероидные противовоспалительные препараты и хондропротекторы в стандартных дозах. 26 пациентов основной группы прошли 12-месячную комплексную реабилитационную программу: лазеротерапия (инфракрасное лазерное излучение, длина волны 0,89 мкм, частота импульсов от 1200 до 1500 Гц) суставов кистей, коленных или голеностопных суставов, 3 курса по 10 сеансов по 12–15 мин со средним интервалом 3,3 месяца; 45-минутные динамические тренировки на тренажерах под руководством инструктора в течение 2-х недель, затем — 30-минутная лечебная гимнастика для суставов 3 раза в неделю; 45-минутные занятия эрготерапией (стратегии защиты суставов, использование вспомогательных устройств и адаптивного оборудования) в течение 2-х недель; 45-минутные комплексы гимнастики для кистей 3 раза в неделю; ортезирование лучезапястного, коленного или голеностопного сустава по показаниям; образовательная программа (3 ежедневных занятия по 90 мин); тренировка баланса на платформе COBS, 3 курса по 10 сеансов по 30 мин со средним интервалом 3,2 месяца. 24 пациента получали только медикаментозную терапию (контроль). Количество болезненных и припухших суставов, боль в суставах по 100 мм ВАШ, индексы Лекена и WOMAC, сила сжатия кистей, индекс симметрии (SI) и распределение нагрузки на платформе COBS в различных режимах оценивались исходно и через 12 месяцев.

Результаты/обсуждение

22 пациента полностью завершили 12-месячную программу реабилитации. Через 12 месяцев в основной группе число болезненных суставов уменьшилось на 56,2% ($p < 0,01$), припухших — на 67,3% ($p < 0,01$), боль по ВАШ — на 54,7% ($p < 0,01$), индекс Лекена — в 2,3 раза ($p < 0,01$), WOMAC — в 1,8 раза ($p < 0,01$). Сила сжатия более

пораженной руки увеличилась на 41,3% ($p < 0,05$), менее пораженной — на 43,4% ($p < 0,05$). У пациентов с ОА коленных суставов в режиме «обычное положение стоя» давление на платформу COBS конечности с более пораженным суставом увеличилось на 11,7% ($p < 0,05$), SI — на 12,9% ($p < 0,05$). В режиме «подъем из положения сидя» нагрузка на ногу с более пораженным коленным суставом возросла на 13,2% ($p < 0,05$), SI — на 25% ($p < 0,05$). У пациентов с ОА голеностопных суставов в режиме «обычное положение стоя» давление на платформу COBS конечности с более пораженным суставом увеличилось на 14,3% ($p < 0,05$), SI — на 18,2% ($p < 0,05$). В режиме «подъем на носки не отрываясь от земли» нагрузка на ногу с более пораженным голеностопным суставом возросла на 12,8% ($p < 0,05$), SI — на 20,1% ($p < 0,05$). Динамика исследуемых показателей в контрольной группе была менее значимой. При этом в основной группе наблюдались статистически значимые отличия от группы контроля по всем параметрам ($p < 0,05$).

Выводы/заключение

12-месячная комплексная программа медицинской реабилитации улучшает функциональные возможности, силу сжатия кистей, баланс и распределение нагрузки на нижние конечности, снижает болевой синдром у пациентов с ОА.

АНАЛИЗ И ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ТРАДИЦИОННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И СОСТОЯНИЯ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ (РА)

И ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ (ПСА)

Охонова О. Д., Хасанзода С. М., Одилода И. Ё., Саидов Ё. У.

Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

Введение/цель

Цель: оценить распространенность традиционных кардиоваскулярных факторов риска (ФР) и состояние липидного спектра крови у больных с РА и ПСА.

Материал и методы

В исследование были включены 48 пациентов (41 женщин и 7 мужчин) с достоверным диагнозом РА (по критериям АСР, 1887 г.), средний возраст $51,3 \pm 4,3$ года и 46 пациентов (25 женщин и 21 мужчин) с достоверным диагнозом ПСА (по критериям CASPAR, 2006 г.), средний возраст $49,6 \pm 3,8$ года. Всем обследованным пациентам проведен анализ и оценка традиционных и «болезнь-ассоциированных» ФР развития ССО с определением суммарного кардиоваскулярного риска по шкалам SCORE и SCORE/EULAR, выполнены дуплексное сканирование сонных артерий с целью измерения толщины комплекса интима-медиа и наличия атеросклеротических бляшек (АТБ) и исследования состояния липидного спектра крови (общий холестерин, триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов низкой и высокой плотности). С целью определения соотношения между собой атерогенных и антиатерогенных липопротеидов рассчитывали индекс атерогенности (ИА).

Результаты/обсуждение

У обследованных пациентов с РА и ПСА наиболее распространенными ФР развития ССО являлись артериальная

гипертензия (АГ) (64,5 и 58,6% соответственно) и дислипидемия (58,2 и 69,2% соответственно). Выявлено активное участие системного воспаления и фармакотерапии РА и ПсА в формировании атерогенного профиля липидного спектра крови, а также нарастание частоты встречаемости кардиоваскулярных нарушений (КВН) у пациентов с РА и ПсА, имеющих два и более традиционных и так называемых «болезнь-обусловленных» ФР.

Выводы/заключение

Полученные нами итоговые результаты свидетельствуют о том, что в основе развития и прогрессирования широкого спектра КВН у больных с активными формами РА и ПсА лежат кумулятивный эффект и сложное взаимовлияние хронического системного аутоиммунного воспаления, традиционных кардиоваскулярных ФР, длительный и бесконтрольный прием нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикоидов, что предполагает многофакторный характер кардиоваскулярных нарушений при РА и ПсА.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНФОРМАЦИОННОЙ ТЕХНОЛОГИИ ASPINE ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С АКСИАЛЬНЫМ СПОНДИЛОАРТРИТОМ (АКССПА) И ВРАЧЕЙ-РЕВМАТОЛОГОВ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

Румянцева Д. Г., Лиля А. М., Эрдес Ш. Ф.

ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой»

Введение/цель

В период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 по всему миру резко возросла потребность в дистанционной связи между врачами и пациентами. В настоящее время в связи с развитием информационно-коммуникационных технологий и мобильных систем связи есть возможность проводить и развивать дистанционный мониторинг состояния пациентов, находящихся на длительной терапии. Цель: продемонстрировать возможности дистанционной коммуникации между врачом-ревматологом и пациентами с использованием информационной технологии ASpine в период пандемии COVID-19.

Материал и методы

В рамках научного проекта использовалась информационная технология ASpine, которая состоит из двух частей. Первая — это непосредственно мобильное приложение для пациента с диагнозом (аксСпА) и вторая — это программа для персонального компьютера, которой пользуется врач-ревматолог для мониторинга состояния активности заболевания пациентов. В мобильном приложении ASpine пациенты заполняют опросники BASDAI, ASDAS-СРБ, BASFI, вносят данные анализов и различных исследований, контролируют выполнение ежедневных занятий ЛФК. Также в программе имеется возможность связаться с лечащим врачом посредством текстовых сообщений. В работе представлен опыт работы одного врача-ревматолога с информационной технологией ASpine за период пандемии COVID-19 с апреля по июнь 2020 г.

Результаты/обсуждение

За период с 1 января 2020 по 6 июня 2020 г. общее количество загрузок приложения ASpine из AppStore и GooglePlay составило 1778, больше всего скачиваний пришлось на период пандемии COVID-19. За этот период врач-ревматолог с помощью использования ASpine дистанционно наблюдал 71 пациента с аксСпА, из них 47

(66,1%) были прикреплены за период пандемии (апрель — июнь 2020 г.). На 1 июня 2020 г. среднее значение BASDAI составило $4,7 \pm 2,3$ [0,4; 10], BASFI — $3,5 \pm 2,7$ [0; 9,7], ASDAS СРБ — $3,1 \pm 1,1$ [1,3; 5,4]. Во время пандемии сообщения от пациентов приходили ежедневно в количестве от 1 до 16. Их рассмотрение и подготовка ответа врачом на одно обращение в среднем занимало 5 минут; обычно ежедневно на ответы требовалось не более 30 мин.

Выводы/заключение

Программа ASpine для пациентов с аксСпА в период сложной обстановки в стране в связи с ограничительными мерами по заносу и профилактике COVID-19 оказала реальную помощь как альтернативный метод связи с лечащим врачом. В свою очередь, врачу-ревматологу данная технология позволяет дистанционно мониторировать состояние здоровья большого числа пациентов за короткий временной отрезок (не более 30 минут в день на 71 пациента).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНГИБИТОРА ИНТЕРЛЕЙКИНА 6 ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛИТЕ (АС)

Румянцева Д. Г., Агафонова Е. М., Урумова М. М., Старкова А. С., Подряднова М. В., Красненко С. О., Эрдес Ш. Ф.

ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой»

Введение/цель

Использование ингибиторов интерлейкина 6 (иИЛ6) эффективно при таких заболеваниях, как ювенильный хронический артрит, ревматоидный артрит и вторичный АА-амилоидоз. Поэтому можно предположить, что при тяжелых случаях (АС), сопровождающегося вторичным АА-амилоидозом, применение иИЛ6 может быть эффективным. Цель: проанализировать результаты назначения тоцилизумаба (ТЦЗ) больным АС, осложненным вторичным АА-амилоидозом.

Материал и методы

В анализ были включены больные АС (согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям, 1984 г.), имевшие либо вторичный АА-амилоидоз, либо вторичную неэффективность к двум и более ингибиторам фактора некроза опухоли — α (иФНО- α). Все больные находились на стационарном лечении во 2-м ревматологическом отделении НИИР им. В. А. Насоновой. В анализ вошли 9 пациентов с АС, имевшие гистологически подтвержденный АА-амилоидоз, и 1 больной АС с неэффективностью всех иФНО- α . Их средний возраст составил $40, \pm 8,6$ года (от 31 до 56 лет), средний возраст дебюта болезни был в $13,4 \pm 7,5$ года, средняя длительность АС — $25,6 \pm 6,5$ года.

Результаты/обсуждение

Из 10 пациентов, включенных в исследование, ТЦЗ был назначен 9 (90%) больным в связи с АА-амилоидозом и 1 (10%) — в связи с развитием вторичной неэффективности всех препаратов из группы иФНО- α . Препаратом первой линии ТЦЗ был назначен 3 (30%) больным, 6 (60%) пациентов до ТЦЗ находились на терапии 2 и более иФНО- α и у 1 (10%) — отмечалась вторичная неэффективность всех препаратов из группы иФНО- α . Средняя длительность (Ме [25%; 75%]) лечения ТЦЗ у исследуемой группы пациентов составила 9,0 мес. [3,0; 36,0]. Лабораторный ответ на терапию ТЦЗ: средний уровень С-реактивного белка (СРБ) до лечения ТЦЗ составил $95,2$ мг/л [52,2; 189,0],

после лечения ТЦЗ — 2,0 мг/л [0,8; 8,0], ($p < 0,05$). Суточная протеинурия у пациентов с АА-амилоидозом почек до лечения ТЦЗ составила 1,6 г/сут. [1,0; 2,1], после лечения — 0,08 г/сут. [0; 0,3] ($p < 0,05$). Клинический ответ на терапию ТЦЗ: 7 (70%) пациентов отметили купирование воспалительной боли в спине (ВБС) и артритов после начала терапии ТЦЗ, у 2 (20%) больных олигоартриты и ВБС не прошли, в связи с чем в дальнейшем препарат был отменен. Купирование приступов увеита на фоне ТЦЗ отмечалось у 3 (75%) пациентов с данной патологией. У 1 (10%) пациента отмечался хороший клинико-лабораторный ответ на ТЦЗ, однако развилась аллергическая реакция в виде бронхоспазма, в связи с чем препарат был отменен.

Выводы/заключение

Представленные результаты показывают эффективность ТЦЗ при лечении пациентов с АС, осложненным вторичным АА-амилоидозом. Учитывая эффективность и ИЛ6 при лечении вторичного АА-амилоидоза при ревматоидном артрите и в представленных случаях пациентов с АС, следует продолжить изучение терапии АС, осложненного развитием АА-амилоидоза, и ИЛ6.

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ РАННЕГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА У БОЛЬНЫХ БОЛЕЕ МОЛОДОГО (18–49 ЛЕТ) И СТАРШЕГО (50 ЛЕТ И ВЫШЕ) ВОЗРАСТА ПО ДАННЫМ ВСЕРОССИЙСКОГО РЕГИСТРА БОЛЬНЫХ АРТРИТОМ «ОРЕЛ»

Сатыбалдыев А. М.¹, Демидова Н. В.¹, Гриднева Г. И.¹, Никишина Н. Ю.¹, Герасимова Е. В.¹, Касумова К. А.¹, Лучихина Е. Л.², Мисюк А. С.¹, Осилко Т. Г.¹, Румянцева О. А.¹, Стребкова Е. А.¹, Сороцкая В. Н.³, Тюрина Л. Н.¹, Чичасова Н. В.^{1,4}, Шорникова Н. С.^{1,5}, Насонов Е. Л.^{1,6}

¹ ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой»

² МОНИКИ им. Владимира Скрябина

³ Тульский областной государственный университет

⁴ РМАПО

⁵ Центр лечения суставов и сердца

⁶ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России

Введение/цель

Вопросы возрастных особенностей естественного течения раннего ревматоидного артрита (РА) ранее не были представлены в литературе. **Цель:** оценить естественное течение раннего РА у лиц с ранним (18–49 лет) и поздним (50 лет и старше) возрастом дебюта.

Материал и методы

В период с 1 января 2012 по 31 декабря 2018 г. во все-российский регистр больных РА OREL были включены 292 пациента с РА с данными исследований во время первого посещения. Все пациенты были наивными по отношению к приему БПВП (синтетические, биологические или другие таргетные препараты) и глюкокортикоидам (системная терапия). 141 пациент (25 мужчин, 116 женщин, средний возраст $39,27 \pm 7,97$ года) были с дебютом РА в более молодом (18–49 лет) возрасте (НМВ), 151 (мужчин — 41, женщин — 110, средний возраст $66,05 \pm 7,34$ года) — с дебютом в более старшем возрасте (от 50 лет и старше) (НСВ). Активность заболевания оценивалась по индексу DAS28, рентгенологическая стадия по Штейнброкеру, функциональные нарушения в соответствии с функциональным

классом (ФК), иммунологическая характеристика и дополнительная иммунологическая характеристика (РФ, АЦЦП и др.) оценивались в соответствии с требованиями действующей национальной рабочей классификации РА.

Результаты/обсуждение

В группе с НСВ соотношение мужчин и женщин значительно выше (1:2,8), чем в группе с НМВ (1:4,6), что свидетельствует о тенденции к выравниванию соотношения полов с возрастом. Ограничение подвижности суставов и утренней скованности (59% против 82%), частота повреждения мелких суставов кистей рук (65% против 76%), запястья (52% против 65%), локтевых (17% против 33%), коленных (36% против 53%), плечевых (19% против 44%) суставов значительно чаще развивались в группе с НСВ. У пациентов с НСВ воспалительный процесс был выражен сильнее, чем у пациентов с НМВ (высокая воспалительная активность — 66% против 35%), деструктивные изменения (эрозивный артрит — 52% против 29%) в суставном аппарате и функциональные нарушения (3 функциональный класс — 68% против 15%) соответственно. Экстраартикулярные проявления в виде ревматоидных узелков чаще регистрировались при НСВ (10% против 2%). В то же время ЦЦП чаще выявлялся при НМВ (89% против 78%) с одинаковой частотой обнаружения RF (72%).

Выводы/заключение

Сравнительное изучение клинической характеристики естественного течения раннего РА с НМВ и с НСВ по данным Общероссийского регистра больных артритом «ОРЕЛ» показали, что РА с началом в старшем возрасте в большей степени характеризуется более сильным воспалительным процессом, деструктивными и функциональными нарушениями в суставах, чем при дебюте РА в молодом возрасте.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ СЫВОРОТОЧНОГО АМИЛОИДА А (SAA) У ПАЦИЕНТОВ С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ (АС) КАК ПОЛЕЗНОГО МАРКЕРА АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Сахарова К. В., Эрлес Ш. Ф., Красненко С. О., Старкова А. С., Подряднова М. В., Михайлов К. М. ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой»

Введение/цель

SAA является одним из лабораторных маркеров активности АС. **Цель:** изучить, уровень в сыворотке крови у пациентов.

Материал и методы

В исследования включены 58 пациентов с АС (25 женщин и 33 мужчины, средний возраст на момент начала заболевания 24,3; 4–55 лет, возраст на момент включения в исследование 38,3 (19–69) года). Определение уровня SAA в сыворотке крови проводилось нефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec Siemens (Германия) с использованием коммерческих наборов реагентов. Для определения активности заболевания использовался индекс клинической активности заболевания BASDAI (Bath AS Disease Activity Index) и определение острофазовых показателей: скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ).

Результаты/обсуждение

Уровни SAA показали значительную корреляцию с острофазовыми показателями крови: СОЭ ($r = 0,650$, $p = 0,001$) и СРБ ($r = 0,84$, $p < 0,001$). Кроме того, корреляция

между уровнями СОЭ и СРБ также оказалась значительной ($r=0,81$, $p<0,001$). Однако корреляция между клинической активностью по индексу BASDAI и SAA оказалась незначительной ($r=0,091$, $p=0,001$).

Выводы/заключение

Полученные в ходе исследования данные показали, что уровень SAA хорошо коррелирует с лабораторной активностью заболевания, но незначительно с клинической активностью по индексу BASDAI. Эти данные позволяют предположить, что определение SAA можно использовать в качестве одного из методов оценки активности болезни у пациентов с АС.

ИЗМЕНЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ ТРОМБОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ БЕХЧЕТА (ББ)

Середакина Н. В., Решетняк Т. М.^{1,2},

Лисицина Т. А.¹, Овчаров П. И.¹, Лиля А. М.^{1,2}

¹ ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой»

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ

Введение/цель

ББ — это системный васкулит неизвестной этиологии, характеризующийся поражением сосудов любого калибра. Тромбозы как венозного, так и артериального русла встречаются у 45% больных ББ и ассоциируются не с гиперкоагуляцией, а с воспалительными изменениями стенок сосудов, опосредованными гиперсекрецией провоспалительных цитокинов и эндотелиальной дисфункцией. Тест тромбодинамики (ТД) — новый глобальный тест для диагностики нарушений системы плазменного гемостаза, выявления рисков кровотечения и тромбообразования и может быть использован для выявления протромботического состояния и оценки влияния активности и характера течения болезни на процесс гиперкоагуляции. Цель: сравнительная оценка показателей ТД у больных ББ.

Материал и методы

Исследование ТД и коагулограммы было выполнено 11 больным ББ и 8 сопоставимым по возрасту и полу здоровым людям группы контроля (К). Тромбозы в анамнезе отмечались у 2/11 (18%) больных ББ и ни у кого из К. Потеря беременности не отмечалась с обеих групп. Посттромботический период составлял 5 лет и более. Никто из обследуемых не получал антикоагулянты. У всех больных отсутствовали клинические и инструментальные признаки текущего тромбоза, в том числе микроциркуляторного русла.

Результаты/обсуждение

Наиболее значимый показатель ТД — скорость образования тромботического сгустка — у больных ББ составлял 29,0 [28,2; 34,4] мкм/мин, что было сопоставимо с К 31,1 [28,9; 33,5] мкм/мин. Размер сгустка через 30 мин, плотность сгустка и задержка роста также были сопоставимы в группах. Образование спонтанных сгустков регистрировалось у 2 больных ББ, среднее время составляло 16 минут. Повышение РФМК встречалось у 91% больных ББ и у 25% контроля ($p=0,01$). Достоверных различий в значениях уровней АЧТВ, тромбинового, протромбинового времени, фибриногена и тромбоцитов между группами больных и контрольной выявлено не было. После интерпретации результаты ТД распределились так: состояние тромботической готовности (СТГ) было диагностировано 2/11 (18%) больных ББ. Частота нормокоагуляции

и гиперкоагуляции при ББ и в К не различалась. С целью сопоставить результаты локальных и глобального тестов показатели коагулограммы были оценены в зависимости от интерпретации ТД: уровни АЧТВ, тромбинового и протромбинового времени, МНО и РФМК были сопоставимы. У пациентов с ББ уровень фибриногена при гиперкоагуляции был выше, чем при нормокоагуляции и СТГ: 4,2 [3,6; 4,7] против 2,8 [2,7; 3,0] и 2,8 [2,7; 2,8] г/л соответственно, $p=0,04$.

Выводы/заключение

Состояние тромботической готовности выявлялось у 18% больных ББ. Уровень фибриногена при гиперкоагуляции выше, чем при нормокоагуляции и СТГ. Тест ТД — эффективный метод диагностики системы гемостаза у пациентов с ББ.

ОЧАГОВОЕ ПОРАЖЕНИЕ КОЖИ У ПАЦИЕНТКИ С ЮВЕНИЛЬНОЙ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ (ЮССД)

Старовойтова М. Н., Десинова О. В., Димитрева А. Е.

ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой»

Введение/цель

Для своевременной диагностики системной склеродермии (ССД) имеет значение раннее выявление типичных поражений кожи. Кожный синдром при ССД занимает основное место среди других периферических проявлений, в типичных случаях патологический процесс проходит три стадии: плотного отека, индурации и атрофии, затрагивая дистальные отделы конечностей и/или лицо при лимитированной форме или распространяясь на конечности и туловище при диффузной форме. Однако поражение кожи при ССД может быть атипичным (очаговым) или стертым.

Материал и методы

Клиническое наблюдение.

Результаты/обсуждение

Пациентка И., 28 лет, больна с 8 лет (с 2006 г.). Дебют с очагов уплотнения и гиперпигментации в области левой половины тела, феномена Рейно. В 2010 году впервые госпитализирована в Институт ревматологии, где диагностирована системная склеродермия. При осмотре и обследовании: отек кистей, склеродактилия, множественные очаги гиперпигментации и уплотнения кожи на левой руке, левой половине туловища, левом бедре и голени округлой формы; феномен Рейно. При обследовании: АНФ Her2 и a-Scl-70 позитивные; при капилляроскопии склеродермический тип изменений; эндоскопическая картина эрозивного эзофагита; FVC 90,9%, DLCO 87%; ФВ 72%, СДЛА 28 мм рт. ст. Патологии сердца, легких не выявлено.

Выводы/заключение

Таким образом, у пациентки имеется ювенильная системная склеродермия, лимитированная форма. Основными клиническими проявлениями являются склеродактилия, очаговое поражение кожи, отек кистей, феномен Рейно, гипотония пищевода, эзофагит на фоне иммунологических нарушений и капилляроскопических изменений. Возрастной фактор оказывает определенное влияние на формирование клинических форм ревматических заболеваний, в том числе ССД. Известно, что в детском возрасте значительно чаще возникают очаговые формы склеродермии, а ССД встречается существенно реже. В нашем наблюдении у пациентки, заболевшей в детском возрасте, несмотря на системный характер заболевания

в целом поражение кожи имело сочетанный характер и было представлено отеком кистей, склеродактилией, типичными для ССД проявлениями, а также множественными очагами индурации и гиперпигментации, локализованными больше на одной половине тела (гемиформа), что свойственно ЮССД.

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ НА ИММУНОГЕННОСТЬ 23-ВАЛЕНТНОЙ ПОЛИСАХАРИДНОЙ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНЫ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ (СКВ)

Тарасова Г. М., Белов Б. С., Черкасова М. В., Асеева Е. А., Решетняк Т. М., Кошелева Н. М.
ФГБНУ «НИИР им В. А. Насоновой»

Введение/цель

Иммунизация 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной (ППВ-23) при СКВ является профилактикой тяжелых респираторных инфекций у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, в том числе генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Цель исследования: изучение иммуногенности ППВ-23, влияния ГИБП и комбинированной иммуносупрессивной терапии на вакцинальный ответ у больных СКВ.

Материал и методы

В исследование включены 52 пациента с достоверным диагнозом СКВ в возрасте 19–68 лет. Активность заболевания на момент вакцинации: у 7 пациентов — высокая, у 10 — средняя, у 30 — низкая, у 5 — ремиссия. Срок наблюдения составил 1 год. Проводимая терапия: 50 — получали глюкокортикоиды (ГК) 5–30 мг/сут, 39 — гидроксихлорохин (ГХ), 29 — цитостатики (ЦС), 20 — ГИБП: 10 — ритуксимаб (РТМ) 500–1000 мг 1 раз в 6–12 мес., 10 — белимумаб (БЛМ) 400–720 мг 1 раз в мес. ППВ-23 вводили подкожно в объеме 0,5 мл (1 доза). Во время визитов проводили стандартные клинические и лабораторные исследования, а также определяли уровень антител (АТ) к *S. pneumoniae* в сыворотке крови (наборы VaccZymeTM PCP Ig 2 (The Binding Site Ltd, Birmingham, UK)).

Результаты/обсуждение

Через 1–2 мес. после вакцинации у 78,7% больных отмечалось значимое (более чем в 2 раза по сравнению с исходным) повышение концентрации АТ к полисахаридам клеточной стенки *S. pneumoniae*. Через год после вакцинации число «ответчиков» составило 61,5%. 20 (38,5%) больных расценены как «не ответчики». Медиана концентрации пневмококковых АТ составила: визит 1 (исходно) — 67 (42,6; 105,8), визит 2 (1–2 мес. после вакцинации) — 405 (143,5; 468,4), визит 3 (12 мес.) — 166,9 (77,5; 377,4). У пациентов, получающих ГИБП ($n=20$), полноценный вакцинальный ответ наблюдался значительно реже, чем у больных без ГИБП ($n=32$) — 40 и 75% соответственно, $p=0,02$. На фоне терапии РТМ и БЛМ явных различий в вакцинальном ответе не выявлено (40% «ответчиков» в обеих группах). Анализ выраженности вакцинального ответа в зависимости от сроков вакцинации и инфузии ГИБП выявил следующее. В первой группе ($n=6$) вакцинация проводилась в оптимальные сроки (в соответствии с рекомендациями EULAR 2020). Во второй группе больных ($n=14$) вакцинация проводилась в субоптимальные сроки: на фоне регулярного введения БЛМ ($n=6$), за 1 неделю до очередного введения РТМ ($n=1$), через 3–5 мес. после последнего введения РТМ ($n=5$), за 1 нед. до следующего

введения РТМ ($n=1$), через 20 дней после окончания терапии БЛМ ($n=1$). В первой группе число «ответчиков» составило 66,7%, во второй — 28,6%, $p=0,27$. Отмечено умеренное снижение вакцинального ответа на фоне терапии ГИБП в сочетании с ГК +/- ГХ (50% ответчиков), и выраженное — на фоне терапии ГИБП в сочетании с ГК и ЦС +/- ГХ (33,3% ответчиков).

Выводы/заключение

Показана достаточная иммуногенность ППВ-23 у больных СКВ, получающих иммуносупрессивную терапию. Подтверждено негативное влияние ГИБП на вакцинальный ответ, особенно при проведении вакцинации в субоптимальные сроки. При соблюдении определенных временных интервалов между вакцинацией и инфузией ГИБП (через 6 мес. от последнего и за 1 мес. до предстоящего введения РТМ; через 4 мес. от последнего и за 1 мес. до предстоящего введения БЛМ) число ответчиков значительно возрастает. Наибольшее ингибирующее влияние на вакцинальный ответ получено у пациентов, получающих комбинированную терапию ГИБП+ГК+ЦС.

ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ (СКВ) В ТЕЧЕНИЕ ГОДА ПОСЛЕ ИММУНИЗАЦИИ 23-ВАЛЕНТНОЙ ПОЛИСАХАРИДНОЙ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНОЙ

Тарасова Г. М., Белов Б. С., Черкасова М. В., Асеева Е. А., Решетняк Т. М., Кошелева Н. М.
ФГБНУ «НИИР им В. А. Насоновой»

Введение/цель

Применение 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ-23) у больных СКВ необходимо для профилактики пневмококковых инфекций. Актуальными остаются проблемы безопасности данной вакцины, в частности возможность развития или усугубления имеющихся аутоиммунных феноменов. Цель исследования: изучение динамики иммунологических показателей и их корреляции с клинической картиной у больных СКВ в течение 1 года после вакцинации ППВ-23.

Материалы и методы

В исследование включены 53 пациента (45 женщин, 8 мужчин, возраст 19–68 лет) с достоверным диагнозом СКВ, которые разделены на 3 группы: 1-я (25 чел.) — стабильная схема терапии на протяжении периода наблюдения, 2-я (21) — снижение дозы иммуносупрессивных препаратов, 3-я (7) — усиление терапии, т. е. повышение дозы принимаемых препаратов или добавление новых.

Результаты/обсуждение

В 1-й группе в течение 3 мес. после вакцинации отмечалось транзиторное нарастание уровней анти-ДНК (а-ДНК) и антинуклеарного фактора (АНФ) без клинических симптомов обострения (по 3 случая каждое). Подобное изменение указанных параметров (по 4 случая каждое) имело место через 12 мес. наблюдения. Связь указанных феноменов с вакцинацией расценена как маловероятная. Зарегистрированы 3 случая обострения заболевания, проявлявшиеся атритом (3) и поражением кожи (1), которые не были связаны с вакцинацией. Во 2-й группе в течение 3 мес. после вакцинации зафиксировано 4 случая значимого нарастания уровней а-ДНК (в т. ч. 1 — с повышением АНФ), которые не сопровождалась ухудшением клинической симптоматики. Отмечено 3 случая

обострения СКВ через 4 и 12 мес. после вакцинации, которые развились после отмены циклофосфана и снижения дозы глюкокортикоидов. В 3-й группе в течение периода наблюдения какой-либо отрицательной динамики со стороны клинических и лабораторных показателей СКВ не отмечали.

Выводы/заключение

В результате проведенного исследования убедительных данных о связи вакцинации ППВ-23 с обострением СКВ или развитием новых аутоиммунных феноменов в течение годовичного периода наблюдения не получено. В течение первых 3 мес. от момента вакцинации возможно транзитное повышение отдельных иммунологических параметров СКВ с последующим их возвращением к исходным значениям без признаков обострения заболевания. Разнонаправленная динамика основных маркеров может быть обусловлена вариабельностью их значений при СКВ. Для получения дополнительной информации о влиянии иммунизации указанной вакциной на течение СКВ целесообразны дальнейшие исследования на больших выборках больных.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ 23-ВАЛЕНТНОЙ ПОЛИСАХАРИДНОЙ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНЫ (ППВ) У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ (СКВ)

Тарасова Г. М., Белов Б. С., Черкасова М. В., Асеева Е. А., Решетняк Т. М., Кошелева Н. М. ФГБНУ «НИИР им В. А. Насоновой»

Введение/цель

Цель исследования: изучить клиническую эффективность ППВ-23 у больных СКВ.

Материал и методы

В исследование включены 52 пациента с достоверным диагнозом СКВ, из них женщин — 44, мужчин — 8, возраст от 19 до 68 лет. Длительность заболевания составила от 9 мес. до 39 лет. Активность заболевания на момент вакцинации: у 7 пациентов — высокая, у 10 — средняя, у 30 — низкая, у 5 — ремиссия. Проводимая терапия: 50 пациентов получали глюкокортикоиды (ГК) 5–30 мг/сут в пересчете на преднизолон, 39 — гидроксихлорохин, 29 — цитостатики (ЦС) (13 — микофенолата мофетил, 4 — метотрексат, 1 — микофеноловую кислоту, 6 — азатиоприн, 4 — циклофосфамид, 1 — циклоспорин), 20 — генно-инженерные биологические препараты (ГИБП): 10 — ритуксимаб (РТМ), 10 — белиумаб (БЛМ). РТМ вводили в дозах 500–1000 мг на курс 1 раз в 6–12 мес., БЛМ — от 400 до 720 мг 1 раз в 1 мес. 23-валентную полисахаридную пневмококковую вакцину (ППВ-23) в количестве 0,5 мл (1 доза) вводили подкожно. Пациенты наблюдались и были обследованы в течение 1 года после вакцинации. Во время визитов проводили стандартные клинические и лабораторные исследования, а также определяли уровень АТ к *S. pneumoniae* в сыворотке крови (наборы VacciZyme™ PCP Ig 2 (The Binding Site Ltd, Birmingham, UK)). Наличие респираторных инфекций, в том числе инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП), в течение года до и после вакцинации выявляли при расспросе, а также при изучении медицинской документации (выписки из стационара, заключения специалистов, данные рентгенологических и КТ-исследований).

Таблица. Респираторные инфекции у больных СКВ до и после вакцинации, $n=52$

	В течение 1 года до вакцинации		В течение 1 года после вакцинации		p
	число больных	%	число больных	%	
Инфекции НДП:	23	44,2	7	13,5	0,001
Пневмония	8	15,4	3	5,8	0,2
в т. ч. повторная (2–5 эпизодов)	4	6,7	0	0	
Острый бронхит	10	19,2	3	5,8	0,07
Обострение хронического бронхита	5	13,3	1	4,2	0,2
Инфекции ВДП:	10	19,2	5	9,6	
Синусит	8	16,7	4	12,5	
Обострение хронического тонзиллита	1	3,3	0	0	
Острый отит	1	3,3	1	3,3	

Результаты и обсуждение

Данные по оценке клинической эффективности проведенной вакцинации представлены в таблице.

В течение года после вакцинации зафиксировано уменьшение эпизодов ИНДП более чем в 3 раза по сравнению с годом, предшествующим вакцинации (44,2 и 13,5% соответственно, $p=0,001$). Не отмечено ни одного случая повторной пневмонии, тогда как до вакцинации она наблюдалась у 4 (7,7%) больных. Количество инфекций верхних дыхательных путей уменьшилось в два раза (19,2 и 9,6% соответственно). Через год после вакцинации среди 52 пациентов, получающих различную иммуносупрессивную терапию, у 61,5% сохранялось значимое повышение концентрации пневмококковых АТ, что свидетельствует о достаточной иммуногенности ППВ-23 у данной группы больных.

Выводы/заключение

Показана достаточная клиническая эффективность ППВ-23 у больных СКВ, получающих различную иммуносупрессивную терапию, на протяжении 1-летнего периода наблюдения.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БАРИЦИТИНИБА И АДАЛИМУМАБА В ОТНОШЕНИИ СНИЖЕНИЯ ИНТЕНСИВНОСТИ БОЛИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АКТИВНОСТИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ (СУБ-АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ RA-BEAM)

Тейлор П. ¹, Поуп Ж. ², Икеда К. ³, Жанг К. ⁴, Джиа Б. ⁴, Жанг Х. ⁵, Квебе А. ⁴, Чен Ю. Ф. ⁴, Канновски К. ⁴, Холлэкэмпер Т. ⁴, Кардосо А. ⁴, Себба Э. ⁶, Чичасова Н. В. (докладчик, не является автором) ⁷

¹ Исследовательский центр Ботнар, Оксфорд, Великобритания

² Отделение ревматологии, Медицинский отдел Медицинского центра Ст. Джозефа, Лондон, ОН, Канада

³ Больница Университета Чика, Япония

⁴ «Эли Лилли энд Компани», Индианаполис, ИН, США

⁵ «ТехДейта Сервис», Кинг оф Пруссия, ПА, США

Таблица. Оценка изменения боли по ВАШ от исходного уровня до недели 12 по уровню активности заболевания, определяемой индексами CDAI, SDAI, DAS28-CPB и DAS28-CO3

Оценка изменения боли от исходного уровня для данного уровня активности заболевания									
Инструмент измерения активности заболевания	РЕМ			НАЗ			УАЗ		
CDAI	CDAI=2,8			CDAI=10			CDAI=22		
	ПБО	АДА	БАРИ	ПБО	АДА	БАРИ	ПБО	АДА	БАРИ
	-28,4	-37,9	-40,9	-24,5	-32,6	-36,1	-18,0	-23,7	-28,1
SDAI	SDAI=3,3			SDAI=11			SDAI=22		
	ПБО	АДА	БАРИ	ПБО	АДА	БАРИ	ПБО	АДА	БАРИ
	-28,9	-37,7	-40,9	-24,8	-32,3	-35,8	-19,0	-24,5	-28,6
DAS28-CPB	DAS28-CPB=2,6			DAS28-CPB=3,2			DAS28-CPB=5,1		
	ПБО	АДА	БАРИ	ПБО	АДА	БАРИ	ПБО	АДА	БАРИ
	-30,6	-35,1	-39,2	-26,6	-30,8	-34,6	-13,9	-17,4	-20,1
DAS28-CO3	DAS28-CO3=2,6			DAS28-CO3=3,2			DAS28-CO3=5,1		
	ПБО	АДА	БАРИ	ПБО	АДА	БАРИ	ПБО	АДА	БАРИ
	-32,3	-37,8	-42,9	-28,9	-34,1	-39,1	-18,0	-22,5	-26,9

Примечание. Значения ВАЗ выходят за пороговое значение для УАЗ и не представлены в таблице. АДА – адалимумаб; БАРИ – барицитиниб; CDAI – Клинический индекс активности заболевания; CPB – С-реактивный белок; DAS28 – Индекс активности заболевания по 28 суставам; CO3 – скорость оседания эритроцитов; НАЗ – низкая активность заболевания; УАЗ – умеренная активность заболевания; ПБО – плацебо; SDAI – упрощенный индекс активности заболевания.

Материал представлен на ACR/ARHP 2019 г.

⁶ Университет Южной Флориды, Тампа, ФЛ, США

⁷ ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Введение/цель

В исследовании RA-BEAM применение барицитиниба (БАРИ) ассоциировалось со статистически значимым клиническим улучшением по сравнению с плацебо (ПБО) и адалимумабом (АДА) у пациентов с РА. Цель: оценка связи между уменьшением боли и степенью активности заболевания в результате применения БАРИ, ПБО и АДА на разных уровнях оценки активности заболевания.

Материал и методы

1305 пациентов на фоне стабильной терапии МТ прошли рандомизацию в соотношении 3:2:3 (ПБО: 40 мг подкожно; АДА каждые две недели; БАРИ 4 мг внутрь ежедневно). Интенсивность боли оценивали по ВАШ от 0 до 100 мм; оценку уменьшения боли (от исходного уровня до недели 12) группировали по категориям: ≤30%, от >30% до ≤50%; от <50% до ≤70%, >70%. Активность заболевания определяли по CDAI, SDAI, DAS28-CPB и DAS 28-CO3. Для оценки связи между изменением боли и активностью заболевания использовали регрессионную модель, в которой в качестве зависимой переменной использовали непрерывное изменение уровня боли по ВАШ от исходного уровня до недели 12 и в качестве независимых переменных – непрерывные величины CDAI/SDAI/DAS28-CPB/DAS28-CO3, лечение и взаимосвязь между лечением и активностью заболевания. Для импутации пропущенных данных использовали метод переноса вперед данных последних наблюдений. Изменение интенсивности боли по ВАШ (неделя 12) оценивали в случае регистрации у пациента ремиссии (РЕМ)/низкой активности заболевания (НАЗ)/умеренной активности заболевания (УАЗ) по определению при помощи соответствующего клинического инструмента. При анализе корректировку на множественность не проводили.

Результаты/обсуждение

Высокая активность заболевания/УАЗ по CDAI во всех группах (исходно) зарегистрирована у 91%/9% пациентов. РЕМ зарегистрирована в группах ПБО, АДА

и БАРИ у 2, 7, 8% соответственно; НАЗ – у 15, 27 и 33% соответственно; УАЗ – у 33, 40 и 38% соответственно. По всем значениям CDAI оценка изменения боли по ВАШ для БАРИ была выше, чем для ПБО и АДА (неделя 12). Оценки по остальным индексам показали аналогичные тенденции (табл.). Применение БАРИ приводило к более выраженному ослаблению боли по сравнению с АДА и ПБО по всем категориям. В отношении CDAI/SDAI по мере увеличения значений CDAI/SDAI наблюдалось увеличение различий между БАРИ и АДА.

Выводы/закключение

БАРИ обеспечивал дополнительное уменьшение боли через 12 недель по сравнению с ПБО и АДА при контроле активности заболевания на всех уровнях активности заболевания по индексам CDAI, SDAI, DAS28-CPB и DAS28-CO3.

Конфликты интересов

П. С. Тейлор является консультантом и/или получал поддержку на исследования от компаний AbbVie, Eli Lilly and Company, Galapagos и Pfizer. Ж. Поуп является консультантом и/или получала поддержку на исследования от компаний AbbVie, Amgen, Bayer, BMS, Eli Lilly and Company, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, Sandoz и UCB. К. Икеда является консультантом и/или получал поддержку на проведение исследований и/или гонорары за исследования от компаний AbbVie, Astellas Pharma, Bristol-Myers Squibb, Chugai Pharmaceutical, Eisai, Eli Lilly and Company, Kyowa Hakko Kirin, Pfizer, Takeda, Tanabe Mitsubishi Pharma и UCB. К. Жанг, Б. Джиа, Х.А. Квебе, Ю.-Ф. Чен, Т. Холцкэмпфер, А. Кардосо являются сотрудниками и держателями акций Eli Lilly and Company. А. Себба является консультантом или представителем компаний Amgen, Eli Lilly and Company, Genentech, Gilead, Novartis, Sanofi и Regeneron.

Исследование проведено при поддержке Eli Lilly and Company по лицензии Incyte Corporation.

Помощь в написании текста предоставлена Luke Carey, PhD, CMPP из ProScribe – Envision Pharma Group, работа профинансирована Eli Lilly and Company.

МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТИ И ФАКТОРЫ РИСКА ОСТЕОПОРОЗА У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ С ОСТЕОАРТРИТОМ (ОА) КОЛЕННОГО СУСТАВА

Усова Е. В., Аверкиева Ю. В., Раскина Т. А.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Введение/цель

Цель: оценить минеральную плотность кости (МПК) и факторы риска остеопороза (ОП) у женщин в постменопаузе с ОА коленных суставов.

Материал и методы

В исследование включены 100 больных женского пола в возрасте от 44 до 75 лет, из них — 50 пациенток с ОА коленных суставов верифицированным согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, 1991 г.) (медиана возраста 64 (58,3; 66) года) и 50 сопоставимых по возрасту женщин без ОА (медиана возраста 64 (60,3; 68) года). МПК оценивали методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в шейке бедра и в поясничном отделе позвоночника. Рентгенография коленного сустава в переднезадней проекции проводилась в фиксированном положении сгибания с использованием специальной рамки (SynaFlexer TM Plexiglass positioning frame, Synarc Inc., США). При помощи анкетирования устанавливалось наличие следующих основных факторов риска развития ОП: возраст 65 лет и старше, наличие предшествующих низкоэнергетических переломов, семейный анамнез ОП, низкая масса (менее 57 кг) или низкий индекс массы тела ($\text{ИМТ} < 20 \text{ кг/м}^2$), курение. Для сравнительного анализа пациентки с ОА были разделены на 2 группы с учетом рентгенологической стадии: 1-я — 38 женщин с I–II рентгенологической стадией ОА и 2-я — 12 больных с III–IV рентгенологической стадией ОА. Группу контроля (3-я группа) составили 50 женщин без ОА.

Результаты/обсуждение

Остеопенический синдром зарегистрирован у абсолютного большинства пациенток — в 95 (95%) случаях, из них ОПе — у 36 (36%) женщин и ОП — у 59 (59%). Нормальная МПК зарегистрирована только у 5 (5%) больных. По частоте выявления остеопенического синдрома статистически значимых различий между исследуемыми группами не получено ($p > 0,050$). Величина МПК и T -критерия в шейке бедра у пациенток без ОА была значимо ниже как по сравнению с показателями больных с I–II стадией, так и с III–IV стадией ОА. Так, МПК в шейке бедра у женщин без ОА составила $0,712 (0,632; 0,764) \text{ г/см}^2$, что соответствовало $-2,40 (-2,70; -2,00)$ СО по T -критерию ($p < 0,001$). МПК указанной локализации у пациенток с ОА I–II стадии составила $0,889 (0,824; 0,943) \text{ г/см}^2$ и соответствовала $-1,75 (-2,27; -1,13)$ СО по T -критерию ($p < 0,001$), у больных с III–IV стадией — $0,913 (0,813; 1,02) \text{ г/см}^2$ и $-1,60 (-1,72; -1,3)$ СО по T -критерию ($p = 0,001$). При сопоставлении МПК и T -критерия в поясничном отделе позвоночника значимых различий между исследуемыми группами не установлено ($p > 0,050$). В обеих группах больных с ОА установлена прямая корреляционная связь между МПК шейки бедра и рентгенологической стадией заболевания ($r = 501, p < 0,001$). Практически все исследуемые факторы риска ОП с сопоставимой частотой встречались во всех трех группах больных. Тем не менее при анализе

встречаемости семейного анамнеза остеопороза отмечено, что данный фактор риска с большей частотой регистрировался у женщин без ОА и с ОА I–II стадии (58,0 и 68,4% соответственно) по сравнению с аналогичным показателем в группе пациенток с ОА III–IV стадии (25,5%) ($p = 0,049$ и $p = 0,345$ соответственно).

Выводы/заключение

Наличие ОА у женщин в постменопаузе ассоциируется с более высокими показателями МПК в шейке бедра. Установлена прямая корреляционная связь между МПК шейки бедра и рентгенологической стадией заболевания.

ИССЛЕДОВАНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ (РА)

Федосеев В. Ф.¹, Грунина Е. А.²

¹ Городская больница № 2, г. Павлово, Нижегородская область

² Приволжский исследовательский медицинский университет

Введение/цель

Цель: сравнить уровни когнитивных функций у пациентов, страдающих РА, в сравнении с больными остеоартритом (ОА) и контрольной группой (КГ), и уточнить, какие именно когнитивные функции (КФ) страдают у больных РА и какие факторы влияют на них.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 205 человек, которые были разделены на 3 группы. Первую группу составили пациенты, страдающие ревматоидным артритом (77 человек), вторую группу пациенты с остеоартритом (60 человек) и третья — контрольная группа (68 человек). Среди пациентов основной группы, страдающих РА, было 17 (21%) мужчин и 60 (77,6%) женщин, средний возраст которых составил $59,3 \pm 13,1$ года. В группе пациентов, страдающих ОА, было 54 (90%) женщины и 6 (10%) мужчин, средний возраст составил $63,9 \pm 8,9$ года. Среди лиц КГ были 61 (89%) женщина и 7 (10%) мужчин, средний возраст составил $50,1 \pm 13,9$ года. Исследование проводилось с помощью опросников MMSE (Mini-Mental State Examination — минисхема исследования психического состояния), SF-36, шкала Бека.

Результаты/обсуждение

1. Когнитивные функции у пациентов моложе 60 лет, страдающих РА, снижены в сравнении с пациентами контрольной группы ($p < 0,01$) и больными ОА в той же возрастной группе ($p < 0,03$). 2. Снижение шести когнитивных функций (ориентация, внимание, кратковременная память, скорость реакции, абстрактное мышление, конструктивный праксис) наблюдается у больных РА по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). 3. У больных РА выявлено снижение кратковременной памяти по сравнению с группой больных ОА ($p < 0,01$). 4. В возрасте старше 60 лет наблюдается «выравнивание» исследуемых групп больных (группы РА и КГ) по уровню КФ. 5. Такие факторы, как возраст ($p < 0,01$), пол ($p < 0,01$), образование ($p < 0,01$), занятость ($p < 0,02$), показатели качества жизни ($p < 0,01$), уровень депрессии ($p < 0,01$), употребление алкоголя ($p < 0,02$), высокая активность заболевания у больных РА ($p < 0,05$), оказывают влияние на уровень когнитивных функций. 6. Снижение активности заболевания у пациентов, страдающих РА, оказывает положительное влияние на уровень КФ и качество жизни ($p < 0,05$).

Выводы/заключение

1. У больных РА младше 60 лет выявляется снижение КФ по сравнению с больными ОА и лицами группы контроля.

2. Выявлена группа факторов, связанная со снижением КФ у больных РА, среди которых особое внимание обращает на себя активность воспаления. Состояние костного обмена у пациентов с подагрой

Хабижанова В. Б.

Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Казахстан

Введение/цель

Цель: изучение особенности костного обмена у пациентов с подагрой.

Материал и методы

Обследован 51 пациент с подагрой, диагностированной на основании классификационных критериев S.L. Wallace Европейской лиги ревматологов (2016). Средний возраст мужчин — $56,0 \pm 0,88$ года (от 33 до 63 лет), длительность болезни — $9,97 \pm 0,61$ года с колебаниями от 1,5 месяцев до 30 лет. Минеральный обмен изучался по концентрации общего кальция (Са) и фосфора (Р) в сыворотке крови. Для определения состояния костной ткани применяли пяточный УЗ денситометр Achilles express. Изучались показатели минеральной плотности костной ткани (МПКТ) по T-критерию (отклонение МПКТ данного пациента от средних значений представителей здоровой популяции) по рекомендациям ВОЗ.

Результаты/обсуждение

Фосфорно-кальциевый обмен у пациентов с подагрой: уровень Са в крови $2,41 \pm 0,02$ ммоль/л (в пределах нормы), уровень Р — $1,68 \pm 0,03$ ммоль/л (гиперфосфатемия). МПКТ у обследованных по T-критерию составила $-2,05 \pm 0,05$ SD. Полученные показатели соответствуют умеренному риску переломов.

Выводы/заключение

Полученные результаты позволяют отнести пациентов с подагрой к группе высокого риска развития остеопорозных переломов костей. У пациентов с подагрой отмечаются нарушения минерального обмена (гиперфосфатемия). Обследование структурно-функционального состояния костной ткани выявляет снижение МПКТ с нарушением микроархитектоники (остеопения).

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ И ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ СЕЛЕКТИВНОЙ КОРОНАРОАНГИОГРАФИИ (КАГ) У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА (РА)

Хасанзода С. М., Саидов Ё. У., Боев С. Н., Махмудов Х. Р.

Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино Душанбе, Республика Таджикистан

Введение/цель

Цель: провести сравнительный анализ и оценить результаты селективной КАГ у больных ИБС в зависимости от наличия РА.

Материал и методы

С целью выявления особенностей атеросклеротического поражения КА в исследование были включены 22 больных с ИБС (14 женщин и 8 мужчин, средний возраст

$56,8 \pm 3,4$ года), которые в зависимости от наличия РА были распределены на две группы. В I группу вошли 12 больных ИБС в сочетании с достоверным активным РА (по критериям АКР), во II — 10 пациентов с ИБС без РА. Всем обследованным пациентам была проведена диагностическая КАГ в отделении рентгеноэндоваскулярной хирургии согласно общепринятым рекомендациям Европейского общества кардиологов (2005). Распределение выявленных стенозов в зависимости от морфологических характеристик и степени окклюзии было проведено согласно международной классификации Mehman (1999 г.). В ходе анализа и оценки результатов КАГ нами также оценивалась степень стеноза пораженных коронарных артерий: менее 50%, до 75%, 75–90% и более 90%. При этом гемодинамически значимым стенозом считали сужение пораженной коронарной артерии более 75%.

Результаты/обсуждение

У всех обследованных пациентов было верифицировано наличие стенозирующего атеросклероза КА различной степени выраженности и локализации. При оценке результатов КАГ у обследованных больных ($n=22$) в зависимости от локализации пораженного КА было установлено следующее: окклюзии левой коронарной артерии — у 4 (18,2%), передней межжелудочковой ветви — у 10 (45,4%), правой коронарной артерии — у 5 (22,7%) и диагональной артерии — у 3 (13,6%). При сравнительном анализе и оценке результатов степени выраженности пораженных КА по данным селективной КАГ у пациентов I и II групп было установлено, что если у пациентов I группы преимущественно наблюдаются гемодинамически менее значимые, но трехсосудистые поражения КА (у 58,1%), то у пациентов II группы имеет место противоположное состояние — гемодинамически более значимые окклюзии, но двухсосудистый (у 50%) характер поражения КА.

Выводы/заключение

В целом при сравнительном анализе и оценке результатов селективной КАГ, полученных у пациентов I и II групп в зависимости от количества и степени выраженности пораженных КА, было установлено, что: а) многососудистое (2 и более), но гемодинамически менее значимое поражение КА чаще всего наблюдается у пациентов I группы (ИБС с РА); б) гемодинамически наиболее значимые окклюзии, но двухсосудистое поражение КА наиболее часто регистрировались у пациентов II группы (ИБС без РА).

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИТЕЛ К КОМПЛЕКСУ ФОСФАТИДИЛСЕРИН-ПРОТРОМБИН У БОЛЬНЫХ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ (АФС)

Чельдиева Ф. А.^{1,2}, Черкасова М. В.¹, Лиля А. М.^{1,2}, Решетняк Т. М.^{1,2}

¹ ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

² ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ

Введение/цель

Антитела к комплексу фосфатидилсерин-протромбин (аФс/Пт) — одни из наиболее часто встречаемых серологических маркеров АФС, не включенных в критерии диагноза, но включенных в оценку общего счета активности АФС (GAAPS). **Цель:** оценить частоту выявления аФс/Пт у пациентов с АФС и их взаимосвязь с клиническими проявлениями заболевания.

Материал и методы

В исследование включены 88 больных с АФС (62 женщины и 26 мужчин), средний возраст $39,7 \pm 10,3$ года, длительность заболевания 8,9 (1,5–16,0) года. Всем пациентам проводилось определение IgG/IgM-аФС/Пт методом иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом анализаторе для лабораторной диагностики аутоиммунных заболеваний Sunrise (фирма Tescan, Австрия) с набором реагентов для определения антител фирмы Orgentec Diagnostika GmbH, Германия. IgG/IgM-аФС/Пт измерялись в Ед/мл, позитивными считались значения более 18 Ед/мл.

Результаты/обсуждение

Повышение IgG-аФС/Пт отмечалось у 70 (80%) из 88 пациентов, IgM-аФС/Пт — у 39 (44%). Частота тромбоза не зависела от наличия IgG-аФС/Пт, но ассоциировалась с IgM-аФС/Пт (табл.). Тромбоз регистрировался у 26 из 39 IgM-аФС/Пт позитивных пациентов и у 43 из 49 пациентов без IgM-аФС/Пт по сравнению с 13 пациентами с IgM-аФС/Пт и без тромбоза и 6 — без IgM-аФС/Пт и без тромбоза ($p=0,02$; ОШ=3,5; 95% ДИ 1,2–10,6). В исследование были включены 62 женщины, из которых 34 имели беременность на фоне заболевания. У 27 женщин из 34 регистрировалась акушерская патология. Частота акушерской патологии не зависела от наличия IgG/IgM-аФС/Пт. Также не выявлена взаимосвязь при оценке частоты тромботических событий в сочетании с акушерской патологией и позитивностью по IgG/IgM-аФС/Пт (табл.).

Выводы/заключение

Наличие IgM-аФС/Пт достоверно ассоциировалось с тромбозами. IgG/IgM-аФС/Пт не влияли на частоту акушерской патологии, а также на частоту сочетания тромбоза и акушерской патологии в анамнезе.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИКСЕКИЗУМАБА ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛИТЕ В ТЕЧЕНИЕ 1 ГОДА ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ, РАНЕЕ НЕ ПОЛУЧАВШИХ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ (ГИБП)

Ченг-Чунг Вей Д.¹, Генслер Л. С.², Уолш Д. А.³, Ландев Р.⁴, Томита Т.⁵, Жао Ф.⁶, Галло Г.⁶, Карлиер Х.⁶, Дугадос М.⁷, Дубинина Т. (докладчик, не является автором)⁸

¹ Отделение внутренних болезней, Больница Медицинского университета Чунг Шан, Тайвань

² Медицинский факультет, Калифорнийский университет, Сан-Франциско, США

³ Университет Уты и Медицинский центр управления по делам ветеранов Джорджа Е. Уоллена, США

⁴ Амстердамский центр ревматологии и клинической иммунологии, Нидерланды

⁵ Факультет ортопедических биоматериалов, Университет Осаки, Япония

⁶ «Эли Лилли энд Компани», США

⁷ Отделение ревматологии, Больница Кохена, Франция

⁸ ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой», Москва, Россия

Введение/цель

Применение иксекизумаба (ИКСЕ) в течение 16 недель (нед.) и адалимумаба (АДА) в активной группе сравнения показало преимущество по сравнению с плацебо (ПБО) в улучшении признаков и симптомов

Таблица. Частота тромбозов и акушерской патологии в зависимости от IgG/IgM-аФС/Пт позитивности

Проявления	IgG-аФС/Пт «+»	IgG-аФС/Пт «-»	IgM-аФС/Пт «+»	IgM-аФС/Пт «-»
1. Тромбозы, л (есть/нет)	55/15	14/4	26/13	43/6
2. Акушерская патология*, л (есть/нет)	21/4	6/3	7/4	20/3
3. Тромбозы + акушерская патология*, л (есть/нет)	18/7	6/3	7/4	17/6
χ^2 ; p				
χ^2 ; p_1	НД; 0,8		5,6; 0,02	
χ^2 ; p_2	НД; 0,5		НД; 0,3	
χ^2 ; p_3	НД; 0,9		НД; 0,8	

Примечание: аФС/Пт – антитела к комплексу фосфатидилсерин-протромбин, НД – не достоверно; χ^2 ; p_1 – сравнение групп с тромбозом и без них в зависимости от IgG/IgM-аФС/Пт позитивности, χ^2 ; p_2 – сравнение групп с акушерской патологией и без нее в зависимости от IgG/IgM-аФС/Пт позитивности, χ^2 ; p_3 – сравнение групп с тромбозом + акушерской патологией и без них в зависимости от IgG/IgM-аФС/Пт позитивности. Статистическая значимость показателей была определена с вероятностью ложноположительных результатов $p < 0,05$, χ^2 оценивался при достоверном p . Статистическая обработка данных при количестве наблюдений менее 5 производилась в программе Statistica, Р указывалась с поправкой по Йетсу. При количестве наблюдений более 5 статистическая обработка данных производилась в программе Epi Info. * Акушерская патология рассчитана из числа женщин, имевших беременность на фоне заболевания.

рентгенографического аксиального спондилоартрита (р-аксСпА)¹.

Цель: оценка безопасности и эффективности непрерывного применения ИКСЕ в течение 52 нед. у пациентов с р-аксСпА, оценка клинического эффекта через 52 нед. у пациентов, перешедших на ИКСЕ после 16 нед. лечения АДА или ПБО.

Материал и методы

В исследование включали взрослых пациентов с активным р-аксСпА по критериям Международного общества оценки спондилоартрита (СпА) (ASAS) (сacroileит, выявленный в централизованном порядке по модифицированным Нью-Йоркским критериям, и ≥ 1 признака СпА), не получавших ранее биологических генно-инженерных препаратов (ГИБП), с неадекватным эффектом или непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1:1:1 по группам для получения ИКСЕ 80 мг каждые 2 (К2 Н) или 4 нед. (К4 Н), АДА 40 мг К2 Н (группа активного сравнения) или ПБО. Через 16 нед. пациенты из группы ИКСЕ продолжали назначенное лечение, а пациенты из группы ПБО и АДА повторно прошли рандомизацию в соотношении 1:1 по группам для получения ИКСЕ К2 Н или К4 Н до 52 нед. включительно.

Результаты/обсуждение

Из 164 пациентов, рандомизированных в группу ИКСЕ, закончили 52-недельный курс 146 (89%). Применение ИКСЕ К4 Н и К2 Н приводило к устойчивому улучшению показателей активности заболевания, функциональных показателей, объективного воспаления (МРТ и С-реактивный белок), качества жизни, состояния здоровья и общего функционального состояния до 52-й нед. (табл.). У пациентов, распределенных в группы ПБО и АДА, наблюдалось увеличение эффективности по ASAS40 после перехода на ИКСЕ (табл.). В группах

Таблица. Эффективность ИКСЕ у пациентов с активным р-аксСпА, не получавших ранее ГИБП

Среднее ($\pm$ SD) изменение через 52 недели по сравнению с исходным уровнем по mBOCF (intent-to-treat)	ИКСЕ K4 H (N=81)	ИКСЕ K2 H (N=83)
ASDAS-CRP	-1,7 (1,2)	-1,6 (1,0)
BASDAI ^a	-3,3 (2,5)	-3,1 (2,3)
C-реактивный белок (мг/л)	-9,2 (12,4)	-9,6 (14,5)
BASFI	-2,8 (2,5)	-2,8 (2,4)
SF-36 PCS ^b	8,3 (9,5)	8,1 (7,5)
Индекс состояния здоровья ASAS	-2,7 (3,3)	-3,3 (3,6)
Счет SPARCC – спина (наблюдаемый) ^c	-8,8 (17,3)	-8,5 (15,9)
Эффект (%)	ПБО/ВСЕ ИКСЕ	АДА/ВСЕ ИКСЕ
NRI, популяция продолженного периода лечения ^d	(N=86)	(N=86)
ASAS40		ВСЕ ИКСЕ/ВСЕ ИКСЕ (N=164)
Неделя 16	18,6	36,0
Неделя 52	46,5	51,2

Примечание. ^a Показатели BASDAI включали: 1) усталость, 2) боль в спине, 3) периферический артрит, 4) энтезит, 5) интенсивность и 6) продолжительность утренней скованности. Показатели оценивались по численной шкале от 0 до 10 баллов. ^b Анализ по SF-36 на основании норм США 2009 г. ^c SPARCC – спина: N=72 (ИКСЕ K4 H), N=68 (ИКСЕ K2 H). ^d Включает всех пациентов, получивших ≥ 1 дозы ИКСЕ в период с недели 16 до недели 52.

АДА – адалимумаб; BASFI – Басовский индекс функциональной активности при анкилозирующем спондилите; ИКСЕ – иксекизумаб; mBOCF – модифицированный метод переноса вперед данных наблюдений исходного уровня; NRI – импутация пациентов, пролеченных без эффекта; ПБО – плацебо; K2 H – каждые 2 недели; K4 H – каждые 4 недели; SF-36 PCS – счет по краткой форме Вопросника для оценки медицинских результатов исследования – физическая компонента из 36 пунктов; SPARCC – Канадский консорциум исследований спондилоартрита.

ИКСЕ неблагоприятные явления (НЯ) в период лечения отмечались с одинаковой частотой. Серьезные НЯ наблюдались у 20 (6%) пациентов из числа получивших ≥ 1 доз ИКСЕ (N=336). Летальных исходов не зарегистрировано, у 11 (3%) пациентов лечение отменено по причине НЯ.

Выводы/заключение

У пациентов, получавших непрерывно ИКСЕ, отмечено устойчивое улучшение в виде уменьшения проявлений и симптомов р-аксСпА через 52 нед. лечения. Частота ответа по ASAS40 через 52 нед. лечения у пациентов, получавших ИКСЕ и перешедших на ИКЕ с ПБО и АДА, была численно аналогичной. На протяжении 52 нед. лечения не отмечено неожиданных сигналов по безопасности.

Конфликт интересов

Дж. Ч.-Ч. Вей является консультантом в компаниях Eli Lilly and Company, Pfizer, Celgene, Chugai, UCB Pharma и TSH Taiwan; получал исследовательские гранты от компаний BMS, Eli Lilly and Company, Janssen, Pfizer, Sanofi-Aventis и Novartis; входит в состав бюро представителей компаний Abbott, BMS, Chugai, Eisai, Janssen и Pfizer.

Дж. Уолш является консультантом или получала исследовательские гранты в компаниях Novartis, AbbVie, Eli Lilly and Company и Pfizer.

Л. С. Генслер получал финансовую помощь на проведение исследований от компаний Amgen, AbbVie, Novartis и UCB; является консультантом в компаниях Galapagos, Janssen, Eli Lilly and Company и Pfizer; получал финансовую помощь от Spondylitis Association of America и от the Russell/Engleman Rheumatology Research Center в UCSF.

Р. Ландев является консультантом или членом консультативных советов в компаниях AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Eli Lilly and Company, Janssen, Galapagos, Novartis, Merck, Pfizer, и UCB Pharma; получал исследовательские гранты от компаний AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Merck, Pfizer и UCB Pharma; является директором Rheumatology Consultancy BV – компании, которая косвенно участвует в контрактных отношениях с Eli Lilly and Company по оказанию услуг в рамках программы COAST.

Т. Томита получал гонорары за консультации и является членом бюро представителей в компаниях AbbVie, Astellas, Bristol-Myers Squibb, Eisai, Eli Lilly and Company, Janssen, Mitsubishi Tanabe, Novartis, Takeda и Pfizer.

Ф. Жао, Г. Галло и Х. Карлиер владеют акциями и являются сотрудниками Eli Lilly and Company.

М. Дугадос получал исследовательские гранты и гонорары за консультации от компаний Eli Lilly and Company, Pfizer, AbbVie и UCB Pharma.

Материал был представлен ранее на конгрессе Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR); Мадрид, Испания; 12–15 июня 2019 г.

Литература

1. van der Heijde et al. Lancet, 2018.

СОДЕРЖАНИЕ ОСНОВНЫХ СУБПОПУЛЯЦИЙ КЛЕТОК В МОЧЕ ПАЦИЕНТОВ С ВОЛЧАНОЧНЫМ НЕФРИТОМ (ВН)

Чиж К. А.¹, Рябцева Т. В.¹, Пархомчук О. Ю.², Романова И. В.²

¹ УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

² РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, Минск, Республика Беларусь

Введение/цель

Патогенез системной красной волчанки (СКВ) в целом и волчаночного нефрита (ВН) в частности обусловлен поликлональной (В-клеточной) и антигенспецифической (Т-клеточной) активацией иммунитета, дефектами апоптоза лимфоцитов и образованием широкого спектра неспецифических аутоантител. Исследование иммунологических биомаркеров ВН в моче является неинвазивным и безопасным методом. Цель настоящей работы – анализ клеточного состава мочи пациентов с наличием обострения или ремиссии ВН.

Материал и методы

Исследовано 18 образцов осадка мочи пациентов с ВН. У 9 пациентов нефрит находился в фазе ремиссии и у 9 отмечено обострение почечной патологии. В качестве

контрольной группы изучена моча 9 практически здоровых доноров. Определение субпопуляционного состава исследуемых образцов мочи пациентов и доноров проводили с использованием проточного цитометра с применением следующих маркеров: подоциты — CD45-PODXL⁺CD80⁺CD10⁺, Т-лимфоциты — CD3⁺CD4⁺ и CD3⁺CD8⁺ и моноцитарно-макрофагальные клетки — CD3-HLA-DR⁺-клетки. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ Statistica версии 12 (StatSoft, США). Значения показателей представлены в виде Ме (25–75), где Ме — медиана, а 25 и 75 — интерквартильный размах в виде 25-го и 75-го перцентилей. Для сравнения двух независимых выборок использовали *U*-критерий Манна – Уитни. В качестве критерия достоверности различий показателей принимали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты/обсуждение

Количество в моче Т-лимфоцитов (CD3⁺CD4⁺ и CD3⁺CD8⁺) во всех группах составило менее 0,10%. Содержание CD3-HLA-DR⁺-клеток в образцах мочи пациентов, страдающих ВН, находилась в рамках от <0,10 до 42,62%, в группе здоровых добровольцев — от <0,10 до 2,04%. Подоциты (CD45-PODXL⁺CD80⁺CD10⁺-клетки) в осадке мочи пациентов с ВН выявлялись в количестве от <0,10 до 12,20%, в группе здоровых добровольцев — от <0,10 до 2,29%. Выявлены статистически значимые различия содержания подоцитов (CD45-PODXL⁺CD80⁺CD10⁺-клетки) ($p=0,046$) и антигенпрезентирующих клеток (CD3-HLA-DR⁺-клетки) ($p<0,001$) в образцах мочи в группах пациентов с ВН (медиана показателя составила 0,97 (0,29; 2,10) и 4,35 (2,28; 12,41) соответственно) и здоровых добровольцев (1,15 (0,29; 101,00) и 0,10 (0,10; 0,60) соответственно). Отмечена тенденция к увеличению количества подоцитов и CD3-HLA-DR⁺-клеток у лиц с обострением ВН ($p>0,05$). При нефротическом характере обострения ВН подоциты в моче существенно превышали аналогичные показатели у пациентов с нефритическим типом обострения и при ремиссии ВН ($p<0,05$).

Выводы/заключение

Определение субпопуляционного состава мочи пациентов с СКВ является достаточно информативным для диагностики ВН, а также подтверждения его обострения. Кроме того, пациенты с наличием нефротического обострения характеризуются более высоким процентом подоцитов и активированных антигенпрезентирующих клеток в моче. Для подтверждения полученных выводов требуются дополнительные исследования на большем количестве пациентов.

ПРИМЕНЕНИЕ КОЛХИЦИНА В КАЧЕСТВЕ ПРОФИЛАКТИКИ ПРИСТУПОВ АРТРИТА ПРИ ИНИЦИАЦИИ УРАТСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОДАГРОЙ

Чикина М. Н., Ильиных Е. В., Желябина О. В., Новикова А. М., Елисеев М. С.

ФГБНУ «НИИР им В. А. Насоновой»

Введение/цель

Прием любых препаратов, снижающих сывороточный уровень мочевой кислоты, отождествляется с нарастанием частоты приступов артрита в первые месяцы такой терапии. Цель: оценить эффективность длительного применения колхицина в минимальной терапевтической дозе (0,5 мг/сут) для профилактики приступов артрита.

Материал и методы

Исследование является проспективным одноцентровым. Включены 72 пациента с подагрой. Длительность наблюдения — не менее 24 недель. При инициации уратснижающей терапии назначался аллопуринол по 100 мг в сутки, с последующим титрованием дозы препарата до достижения целевого уровня мочевой кислоты (МК) (<360 мкмоль/л для пациентов без тофусов, <300 мкмоль/л при наличии тофусной подагры), при развитии нежелательных реакций (НР) препарат был заменен на фебуксостат в начальной дозе 80 мг/сут, с титрованием до 120 мг/сут при недостижении целевого уровня МК. В качестве профилактики приступов артрита назначался колхицин 0,5 мг/сут. Пациенты, имевшие противопоказания к назначению всех противовоспалительных препаратов, вошли в группу контроля. Наличие артрита регистрировалось либо врачом, либо пациентом с помощью валидированного опросника 2017 г., включающего 4 критерия (наличие артрита по мнению пациента; боль в покое >3 баллов по шкале числовой оценки 0–10 баллов; наличие 1 припухшего сустава; наличие 1 теплого сустава). Приступ артрита регистрировался в случае наличия 3 и более критериев. Анализ данных включал сравнительную 6-месячную оценку эффективности противовоспалительной терапии по следующим параметрам: частота обострения артрита, длительность приступов артрита, интенсивность боли по ВАШ при приступе артрита.

Результаты/обсуждение

Получали колхицин 60 (83%), группу контроля составили 12 (17%) пациентов. У 36 из 60 пациентов (60%), получавших колхицин, не было ни одного приступа, а среди 12 пациентов, которым не была назначена противовоспалительная терапия, не было приступов артрита у 3 (25%) ($p<0,05$). Интенсивность боли по ВАШ при возникновении приступа артрита при приеме колхицина была достоверно меньшей, чем в группе контроля ($28,9 \pm 12,4$ мм vs $65,7 \pm 15,9$ мм) ($p<0,01$). Длительность приступов артрита была также меньшей при приеме колхицина — 4 [2; 5] дня в сравнении с пациентами, которым такая терапия была противопоказана, — 8 [7; 9] дней ($p<0,05$). За время наблюдения терапия колхицином была прекращена в 5 (8%) случаях по причине развития диареи и одного — миопатии.

Выводы/заключение

Назначение колхицина с целью профилактики позволяет снизить риск развития приступов артрита, а при его возникновении снизить интенсивность боли по ВАШ и его длительность при хорошей переносимости данной терапии.

ПОРАЖЕНИЕ КОЖИ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ (СКВ) И АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ (АФС)

Шумилова А. А.¹, Решетняк Т. М.^{1,2},

Чельдиева Ф. А.^{1,2}, Лиля А. М.^{1,2}

¹ ФГБНУ «НИИР им В. А. Насоновой»

² ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ

Введение/цель

Многочисленные кожные поражения при СКВ и АФС требуют дифференциального диагноза и может затруднять своевременную диагностику системного аутоиммунного заболевания. Цель: изучить частоту кожных проявлений при СКВ и АФС в зависимости от позитивности по аФЛ.

Материал и методы

В исследование включены 116 больных СКВ (104 женщины и 12 мужчин), средний возраст $37,9 \pm 12,9$ года, длительность заболевания 8,5 (1,15–13,0) года; из них 40 пациентов с АФС (33 женщины и 7 мужчин), средний возраст $36,2 \pm 9,39$ года. Всем пациентам проводилась оценка поражения кожи, а пациентам с АФС проводилось определение IgG/IgM-аКЛ и IgG/IgM-а β 2 ГП1 иммуноферментным анализом (ИФА), у 19 из них определены уровни IgA-аКЛ, IgA-а β 2 ГП1 и IgG-а β 2 ГП1-D1 хемилюминесцентным анализом (ХМА).

Результаты/обсуждение

Острое поражение кожи в анамнезе отмечалось у 58 (50%) пациентов, хроническое — у 21 (18,1%) пациента; на фотосенсибилизацию и алопецию указали по 46 (39,6%) больных, поражение слизистых отмечалось у 36 (31%) из 116 пациентов, что соответствует литературным данным о частоте поражения кожи и ее придатков при СКВ. На момент включения в исследование поражение кожи выявлялось у 20 пациентов. Балльная оценка по индексу CLASI у пациентов с поражением кожи: индекс активности = 1,55 [0–22]; индекс повреждения = 1,81 [0–36]. Поражение кожи является вторым по частоте встречаемости признаков дебюта СКВ (дебют у 26 (22,4%) пациентов), уступая только артритам (38 (32,5%) больных), тогда как выявление иммунологических нарушений (высоко позитивные ат к dsDNA) отмечалось у 7 пациентов (6%) с достоверным

АФС и вероятной СКВ, которые могли еще не успеть развить клинику достоверной СКВ. Ливедо как одно из самых частых кожных проявлений АФС выявлено у 60 пациентов и достоверно ассоциировано с позитивностью по IgM-аКЛ и IgM-а β 2 ГП1 ($p < 0,0001$). Достоверно позитивность по IgG-аКЛ, IgG-а β 2 ГП1 и IgG-а β 2 ГП1-D1 ($p = 0,0001$) и IgA-аКЛ ($p = 0,008$) ассоциировалась с развитием оскольчатых геморрагий, которые встречались у 7 пациентов с АФС. Развитие язвенно-некротического васкулита с глубоким некрозом кожи наблюдалась у 3 пациентов, 2 из которых были высокопозитивны по IgG-аКЛ, IgG-а β 2 ГП1, IgG-а β 2 ГП1-D1. У 2 пациентов, высокопозитивных по IgG-аКЛ, на фоне АФС в анамнезе выявлена меланома, не являющаяся проявлением основного заболевания, однако подтверждающая повышенный риск малигнизации при аФЛ-позитивности.

Выводы/заключение

Более половины пациентов имели острое поражение кожи, примерно в четверти случаев поражение кожи отмечалось в дебюте заболевания. Наличие оскольчатых геморрагий ассоциировалось с IgG-аКЛ, IgG-а β 2 ГП1 и IgG-а β 2 ГП1-D1 ($p = 0,0001$) и IgA-аКЛ ($p = 0,008$). Оценка активности и повреждения кожи (в частности, по индексу CLASI) необходима для комплексного анализа динамики заболевания и ответа на терапию. Определение аФЛ необходимо с целью не только прогнозирования тромботических катастроф, но и развития кожных проявлений АФС.

СМОТРИ НА МЕНЯ

СВОБОДА ДВИЖЕНИЯ
СЕГОДНЯ И ЗАВТРА*

СДЕЛАЙТЕ КОЗЭНТИКС ПРЕПАРАТОМ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ГИБП ПРИ АС и ПсА!^{1,2}

- Торможение структурного прогрессирования^{†,‡} при АС[§] и ПсА[§]
- Стабильный и клинически значимый[#] ответ при АС[§] и ПсА[§]
- Благоприятный профиль безопасности^{7,8}

ЕДИНСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ПОЛНОСТЬЮ ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К ИНТЕРЛЕЙКИНУ 17А^{†,††}

КОЗЭНТИКС

Секукинумаб, раствор для подкожного введения, 150 мг/мл, РУ № ЛП-003780. • **Примечание для врачей:** Перед началом применения ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. • **Показания к применению.** • Лечение псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия или фототерапия. • Лечение активного воспалительного артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на проводимую терапию биологическими препаратами. • Лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию. • **Способ применения и дозы.** • Лечение псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия или фототерапия: рекомендуемая доза составляет 300 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 недели в виде подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. Каждая доза 300 мг вводится в виде двух отдельных подкожных инъекций по 150 мг. • Лечение активного воспалительного артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов: рекомендуемая доза составляет 150 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 недели в виде подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. Каждая доза 150 мг вводится в виде двух отдельных подкожных инъекций по 75 мг. • Лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию: рекомендуемая доза составляет 150 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 недели в виде подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. • **Противопоказания.** Тяжелые реакции гиперчувствительности к секукинумабу или к другим вспомогательным веществам препарата. Клинические значимые инфекции в стадии обострения (например, активный туберкулез). Возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. Беременность, период грудного вскармливания. • **Особые указания и меры предосторожности.** Инфекции: следует соблюдать осторожность при решении вопроса о применении препарата Козэнтикс у пациентов

с хроническими инфекциями или с наличием в анамнезе рецидивирующей инфекции. В случае развития тяжелой инфекции пациент должен находиться под наблюдением, препарат Козэнтикс не следует вводить до разрешения инфекции. До начала лечения препаратом Козэнтикс должно быть принято решение о проведении противотуберкулезной терапии у пациентов с латентными формами туберкулеза. Применение препарата у пациентов с туберкулезом в активной фазе противопоказано. • **Возрасть Крона:** следует тщательно наблюдать пациентов с обострением болезни Крона на фоне лечения препаратом Козэнтикс. • **Реакции гиперчувствительности:** в клинических исследованиях отмечены редкие случаи реакций гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций применение препарата Козэнтикс следует немедленно прекратить, необходимо немедленно начать соответствующую симптоматическую терапию. • **Поскольку съемный колпачок предвременно заполненного шприца с устройством для пассивной защиты и/или / предвременно заполненного шприца в автоматическом режиме содержит производные натурального каучукового латекса, необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Козэнтикс у пациентов с индивидуальной непереносимостью латекса.** • **Вакцинация:** не следует проводить вакцинацию живыми вакцинами на фоне лечения препаратом Козэнтикс. • **Беременность и период грудного вскармливания:** применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. • **Побочное действие.** Очень часто ($\geq 10\%$): инфекции верхних дыхательных путей; часто (от 1 до 10%): герпетическая инфекция слизистой оболочки полости рта, риноррея, диарея, крапивница; частота неизвестна: кандидозная инфекция кожи и слизистых оболочек; нечасто (от 0,1 до 1%): кандидозная инфекция полости рта, грибковое поражение кожи стоп, наружный отит, нейтропения, конъюнктивит. Полный список нежелательных лекарственных реакций указан в инструкции по медицинскому применению. • **Взаимодействие:** препарат Козэнтикс нельзя применять одновременно с живыми вакцинами. В клинических исследованиях у пациентов с псориазом не отмечено лекарственного взаимодействия между секукинумабом и мидазоламом (субстратом изофермента CYP3A4). • **Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** «Новартис Фарма АГ», Швейцария / Novartis Pharma AG, Switzerland. Производителем. Все стабильно производством: «Новартис Фарма Штайн АГ», Швейцария / Novartis Pharma Stein AG, Switzerland. Внутренний указатель, выполняющий контроль качества. Общество с ограниченной ответственностью «КОЗЭНТИКС (ФИНАНСИРОВАНИЕ)» (ООО «КОЗЭНТИКС»), Россия.

* Подвижность пациентов оценивалась по анализу динамики результатов опросника HAQ-DI[†] с 24-й до 208-й недели. Данные получены в общей популяции исследования 3 фазы FUTURE 2, N = 397 (секукинумаб 299, плацебо 98)^{††,†††}. ** Зарегистрированный на территории РФ. *** Отсутствие прогрессии структурных повреждений при АС определялось как изменение модифицированного индекса mSASS5 ≤ 2 на 208-й неделе по сравнению с исходным. Данные по общей популяции, пациенты получали секукинумаб подкожно. * В АС по критериям: ASAS20, ASAS40; в ПсА по критериям: ACRO20, ACRO50.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Козэнтикс. РУ ЛП-003715. 2. Клинические рекомендации по ведению пациентов с анкилозирующим спондилитом. <http://cr.rsmindraz.ru/scheme.html?id=1756/text>. Последний доступ 12.03.2019. 3. Kavanaugh A et al. Arthritis Care Res. 2017 Mar;69(3):347–355. DOI: 10.1002/acr.23111. 4. Mease P et al. Ann Rheum Dis. 2018 Jun;77(6):890–897. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212687. 5. Baraliakos X et al. Arthritis Rheumatol. 2018; 70 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/long-term-evaluation-of-secukinumab-in-ankylosing-spondylitis-5-year-efficacy-and-safety-results-from-a-phase-3-trial/>. 6. Mease PJ et al. Arthritis Rheumatol. 2018; 70 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/secukinumab-provides-sustained-improvements-in-the-signs-and-symptoms-in-psoriatic-arthritis-final-5-year-efficacy-and-safety-results-from-a-phase-3-trial/>. 7. Andreas Körber et al. Drugs Aging (2018), 35:135–144. 8. Peter CM, van de Kerkhof et al. J Am Acad Dermatol 2016;75:83–98. 9. European Medicines Agency. Cosentyx EU summary of product characteristics. 2018. <http://www.ema.europa.eu>. Accessed 06.03.2019. 10. McInnes IB, Mease PJ, Ritchlin CT et al. Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of psoriatic arthritis: 2 year results from the phase 3 FUTURE 2 study. Rheumatology (Oxford). 2017 Nov;156(11):1993–2003. DOI: 10.1093/rheumatology/kex301. 11. McInnes IB, Kivitz AJ, Nazz P, Rahman P, Rech J, Kirkham B, Navarra SV, Ding K, Isley E, Pricop L. Secukinumab Provides Sustained Improvements in the Signs and Symptoms of Active Psoriatic Arthritis: Long-Term (4-Year) Data from a Phase 3 Study [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2018; 70 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/secukinumab-provides-sustained-improvements-in-the-signs-and-symptoms-of-active-psoriatic-arthritis-long-term-4-year-data-from-a-phase-3-study/>. Accessed March 5, 2019. HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index). N – количество рандомизированных пациентов.

ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ ИЗОБРАЖЕНИЯ НЕ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗОБРАЖЕНИЯМИ РЕАЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ. ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ В МЕСТАХ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЫСТАВОК, СЕМИНАРОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ И ИНЫХ ПОДОБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

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 $\leq 2,8$ к 3 месяцу); $p \leq 0,05$ для РАНВЭК + МТ vs адалимумаб + МТ (для индекса SDAI $\leq 3,3$ 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; ACR50 – 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/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=46482d22-59ab-45de-bb33-1db07f96b110&t= Доступ выполнен 23.09.2020. 2. Fleischmann RM, et al. Ann Rheum Dis 2019;01-9. 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 CYP3A4. • 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 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, увеличение массы тела, 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. **Венозная тромбоз/эмболия** У пациентов, принимающих ингибиторы JAK, включая препарат РАНВЭК, были зарегистрированы случаи тромбоза глубоких вен и тромбоза/эмболии легочной артерии. При возникновении данных клинических признаков необходимо немедленно обследовать пациента и назначить соответствующее лечение. 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 «Эббвиз», 125196, г. Москва, ул. Лесная, д.7, БЦ «Белые Сады», здание «А», тел. (495) 258 42 77, факс (495) 258 42 87.