

2021 (59) 2

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



Общероссийская общественная организация
«Ассоциация ревматологов России»

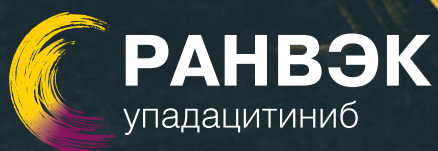
Rheumatology science and practice



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ



- Проблемы ранней системной красной волчанки в период пандемии COVID-19
- Рекомендации Американской коллегии ревматологов (2020 г.) по ведению больных подагрой: что нового и что спорно
- Эффективность и безопасность применения левалимаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом: результаты II фазы исследования Aurora



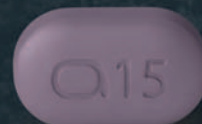
РАНВЭК

упадацитиниб

ПЕРВЫЙ В МИРЕ

ингибитор JAK, одобренный
для лечения анкилозирующего спондилита,
псориатического артрита и ревматоидного артрита¹

В ДОЗЕ 15 МГ ОДИН РАЗ В СУТКИ¹



Включен в перечень ЖНВЛП с 1 января 2021 года²

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата РАНВЭК

Регистрационный номер: ЛП-005946. **МНН:** 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. Препарат РАНВЭК может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими традиционными синтетическими БПВП. Лечение активного псориатического артрита у взрослых пациентов. Препарат РАНВЭК может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с небиологическими БПВП. Лечение активного анкилозирующего спондилита 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 СYP3A4. • 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. Принимать препарат можно независимо от приема пищи. Таблетку следует глотать целиком, не разжевывая, не ломая и не измельчая. **Ревматоидный артрит.** Рекомендованная доза препарата РАНВЭК составляет 15 мг один раз в сутки. Препарат РАНВЭК может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими традиционными синтетическими БПВП. **Псориатический артрит.** Рекомендованная доза препарата РАНВЭК составляет 15 мг один раз в сутки. Препарат РАНВЭК может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с небиологическими БПВП. **Анкилозирующий спондилит.** Рекомендованная доза препарата РАНВЭК составляет 15 мг один раз в сутки. Не рекомендуется начинать терапию препаратом РАНВЭК 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. Другие нежелательные реакции, о которых сообщалось менее чем у 1% пациентов в группе, получавшей препарат РАНВЭК 15 мг, и частота возникновения которых была выше, чем в группе плацебо до недели 12, включали пневмонию, опоясывающий герпес, простой герпес (включая герпес ротовой полости), кандидоз полости рта. При продолжительном применении препарата частота развития тяжелых инфекций не нарастала. Подробная информация с описанием отдельных нежелательных реакций представлена в полной инструкции 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 тромбоэмболия** У пациентов, принимающих ингибиторы JAK, включая препарат РАНВЭК, были зарегистрированы случаи тромбоза глубоких вен и тромбозов легочной артерии. При возникновении данных клинических признаков необходимо незамедлительно обследовать пациента и назначить соответствующее лечение. Более подробную информацию об особых указаниях (реактивация вирусной инфекции, вакцинация, злокачественные новообразования, лабораторные показатели, применение с другими иммунодепрессантами) 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. Для получения более подробной информации о препарате, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата или обратитесь в ООО «ЭббВи», 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, БЦ «Белые Сады», здание «А», тел. (495) 258 42 77, факс (495) 258 42 87.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата РАНВЭК. <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> Доступ выполнен 03.03.2021.

2. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 23 ноября 2020 г. № 3073-п

Только для специалистов здравоохранения.

Март 2021. RU-RNQ-210008

ООО «ЭббВи»,

125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, БЦ «Белые Сады», здание «А»,
тел. (495) 258 42 77, факс (495) 258 42 87.

abbvie

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2021;
59(2)

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:

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
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.Е. Каратеев — д.м.н., Москва, Россия
Т.В. Коротаева — д.м.н., Москва, Россия
А.М. Лила — д.м.н., профессор, Москва, Россия
Т.А. Лисицына — д.м.н., Москва, Россия
О.А. Никитинская — к.м.н., Москва, Россия
И.П. Никишина — к.м.н., Москва, Россия
Т.В. Попкова — д.м.н., Москва, Россия
Т.М. Решетняк — д.м.н., профессор, Москва, Россия
А.В. Смирнов — д.м.н., Москва, Россия
Н.А. Шостак — д.м.н., профессор, Москва, Россия
Ш. Эрдес — д.м.н., профессор, Москва, Россия

Иностранные члены редколлегии:

М.И. Гойчева — доцент, София, Болгария
Н. Дамьянов — профессор, Белград, Сербия
Е. Файст — ассистент профессора, Берлин, Германия
А.А. Ароян — к.м.н., Ереван, Армения
Ч.Т. Баймухамедов — д.м.н., Шымкент, Казахстан
Л.Г. Гроппа — д.м.н., профессор, Кишинев, Молдова
Н.И. Гусейнов — д.м.н., профессор, Баку, Азербайджан
Б.Г. Исаева — д.м.н., профессор, Алматы, Казахстан
Е.Ю. Картвелишвили — д.м.н., профессор, Тбилиси, Грузия
О.В. Лобаченко — к.м.н., Бишкек, Кыргызстан
Н.А. Мартусевич — д.м.н., Минск, Беларусь
М.З. Ризамухамедова — д.м.н., профессор, Ташкент, Узбекистан
Ё.У. Саидов — д.м.н., Душанбе, Таджикистан
Г.А. Тоғизбаев — д.м.н., Алматы, Казахстан

EDITORIAL BOARD:

L.I. Alekseeva — DM, Moscow, Russia
V.N. Amirdzhanova — DM, Moscow, Russia
L.P. Anan'eva — 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.E. Karateev, DM, Moscow, Russia
T.V. Korotaeva, DM, Moscow, Russia
A.M. Lila — Professor, DM, Moscow, Russia
T.A. Lisitsina, DM, Moscow, Russia
O.A. Nikitinskaya — PhD, 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:

M.I. Goicheva — Associate Professor, Sofia, Bulgaria
N. Damianov — Professor of Medicine, Belgrade, Serbia
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:

З.С. Алекберова, Москва, Россия

Р.М. Балабанова, Москва, Россия

А.И. Дубиков, Владивосток, Россия

И.А. Зборовская, Волгоград, 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

Ю.В. Муравьев — Москва, Россия

Э.Н. Оттева, Хабаровск, Россия

С.Г. Раденска-Лоповок, Москва, Россия

А.П. Ребров, Саратов, Россия

А.В. Смирнов, 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:

Z.S. Alekberova, Moscow, Russia

R.M. Balabanova, Moscow, Russia

A.I. Dubikov, Vladivostok, Russia

I.A. Zborovskaya, Volgograd, 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

Yu.V. Murav'ev — DM, Moscow, Russia

E.N. Otteva, Khabarovsk, Russia

S.G. Radenska-Lopovok, Moscow, Russia

A.P. Rebrov, Saratov, Russia

A.V. Smirnov, 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,
2021;59(2):115–234
© 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 18.02.2020
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

Проблемы ранней системной красной волчанки в период пандемии COVID-19	119
<i>Насонов Е.Л., Попкова Т.В., Панафидина Т.А.</i>	

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Рекомендации Американской коллегии ревматологов (2020 г.) по ведению больных подагрой: что нового и что спорно	129
<i>Елисеев М.С.</i>	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние терапии тофацитинибом на динамику активного сакроилита у больных псориатическим артритом.	134
<i>Губарь Е.Е., Корсакова Ю.Л., Логинова Е.Ю., Смирнов А.В., Глухова С.И., Коротаева Т.В.</i>	
Эффективность и безопасность применения леволимаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом: результаты II фазы исследования AURORA.	141
<i>Мазуров В.И., Зоткин Е.Г., Гайдукова И.З., Иливанова Е.П., Кропотина Т.В., Плаксина Т.В., Несмеянова О.Б., Сорока Н.Ф., Кундер Е.А., Линькова Ю.Н., Кравцова Н.А., Пухтинская П.С., Еремеева А.В., Зинкина-Орихан А.В., Луцкий А.А.</i>	
Ассоциация полиморфизма rs7574865 гена STAT4 с синдесмофитами позвоночника у больных анкилозирующим спондилитом	152
<i>Крылов М.Ю., Эрдес Ш.Ф.</i>	
Сравнительная характеристика клинико-лабораторных особенностей болезни Шёгрена с антицентромерными антителами и «классического» субтипа заболевания	158
<i>Чальцев Б.Д., Васильев В.И., Пальшина С.Г., Торашина А.В., Сокол Е.В., Хван Ю.И., Родионова Е.Б., Сафонова Т.Н.</i>	
Поражение печени у больных системной красной волчанкой	164
<i>Панова А.П., Авдеев В.Г., Краснова Т.Н., Розина Т.П., Павликова Е.П., Георгинова О.А., Филатова А.Л., Борисов Е.Н., Новиков П.И.</i>	
Сравнительная эффективность различных схем иммуносупрессивной терапии увеита у пациентов с болезнью Бехчета	173
<i>Лисицына Т.А., Давыдова Г.А., Алекберова З.С., Голоева Р.Г., Катаргина Л.А., Насонов Е.Л.</i>	
Клинико-инструментальные ассоциации остеоартрита коленных суставов и патологии вен нижних конечностей	184
<i>Зубарева Е.В., Гончарова М.Г., Максимов Д.М., Лесняк О.М.</i>	

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

Перспективы применения танезумаба при хронической боли	192
<i>Каратеев А.Е., Лиля А.М., Алексеева Л.И.</i>	

ФОРУМ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

Новые лабораторные биомаркеры ревматоидного артрита	201
<i>Дибров Д.А.</i>	

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

Ритуксимаб при ревматических заболеваниях у детей: результаты ретроспективного исследования безопасности терапии	208
<i>Каледа М.И., Никишина И.П., Николаева Е.В., Шаповаленко А.Н., Федоров Е.С., Пачкория Т.Н.</i>	

РЕВМООРТОПЕДИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

Осложненияоткрывающей угол высокой тибиальной остеотомии. Анализ причин и пути их устранения	215
<i>Бялик В.Е., Макаров С.А., Бялик Е.И., Нестеренко В.А., Нурмухаметов М.Р.</i>	

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Трудности генно-инженерной биологической терапии у пациента с активным ревматоидным артритом и вторичным амилоидозом с поражением почек (описание клинического случая).	225
<i>Осиляц Р.А., Каневская М.З., Козловская Н.Л., Демьянова К.А., Саидова М.М., Беспалова А.В., Мирилашвили Т.Ш.</i>	

ИНФОРМАЦИЯ

Резолюция совета экспертов «Вопросы актуализации российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению анкилозирующего спондилита и псориатического артрита»	229
Протокол онлайн-заседания Пленума Правления Ассоциации ревматологов России	232

C O N T E N T S

EDITORIAL/LEADING ARTICLE

- Problems of early diagnosis of systemic lupus erythematosus during the COVID-19 pandemic 119
Nasonov E.L., Popkova T.V., Panafidina T.A.

INTERNATIONAL AND RUSSIAN GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

- ACR management guidelines for the treatment of gout: What's new and what's controversial 129
Eliseev M.S.

ORIGINAL RESEARCH

- Effect of tofacitinib treatment on active MRI sacroiliitis in psoriatic arthritis patie. 134
Gubar E.E., Korsakova Yu.L., Loginova E.Yu., Smirnov A.V., Glukhova S.I., Korotaeva T.V.
- Efficacy and safety of levilimab in combination with methotrexate in subjects with rheumatoid arthritis: Results of phase II AURORA study 141
Mazurov V.I., Zotkin E.G., Gaydukova I.Z., Ilivanova E.P., Kropotina T.V., Plaksina T.V., Nesmeyanova O.B., Soroka N.F., Kunder E.A., Dokukina E.A., Linkova Yu.N., Kravtsova N.A., Pukhtinskaya P.S., Ereemeeva A.V., Zinkina-Orikhan A.V., Lutckii A.A.
- Association of rs7574865 polymorphism of the STAT4 gene with spinal syndesmophytes in patients with ankylosing spondylitis 152
Krylov M.Yu., Erdes S.F.
- Comparative characteristics of the clinical and laboratory features of the primary Sjogren's syndrome associated with anticentromere antibodies and the "classic" subtype of the disease 158
Chaltsev B.D., Vasiliev V.I., Palshina S.G., Torgashina E.V., Sokol E.V., Khvan Yu.I., Rodionova E.B., Safonova T.N.
- Liver involvement in patients with systemic lupus erythematosus 164
Panova AP, Avdeev VG, Krasnova TN, Rozina TP, Pavlikova EP, Georginova OA, Filatova AL, Borisov EN, Novikov PI.
- Comparative effectiveness of various immunosuppressive therapy regimens for uveitis in patients with Behcet's disease 173
Lisitsyna T.A., Davydova G.A., Alekberova Z.S., Goloeva R.G., Katargina L.A., Nasonov E.L.
- Clinical and instrumental associations of knee osteoarthritis and pathology of the veins of the lower extremities 184
Zubareva E.V., Goncharova M.G., Maksimov D.M., Lesnyak O.M.

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN XXI CENTURY

- Use of tanezumab for chronic pain treatment. 192
Karateev A.E., Lila A.M., Alekseeva L.I.

YOUNG SCIENTISTS' FORUM

- New laboratory biomarkers of rheumatoid arthritis 201
Dibrov D.A.
- Rituximab for rheumatic diseases in children: Results of a retrospective study of the safety of therapy 208
Kaleda M.I., Nikishina I.P., Nikolaeva E.V., Shapovalenko A.N., Fedorov E.S., Pachkoria T.N.

ORTHOPEDIC RHEUMATOLOGY AND REHABILITATION

- Complications of open wedge high tibial osteotomy. Analysis of the causes of complications and ways to eliminate them 215
Bialik V.E., Makarov S.A., Bialik E.I., Nesterenko V.A., Nurmukhametov M.R.

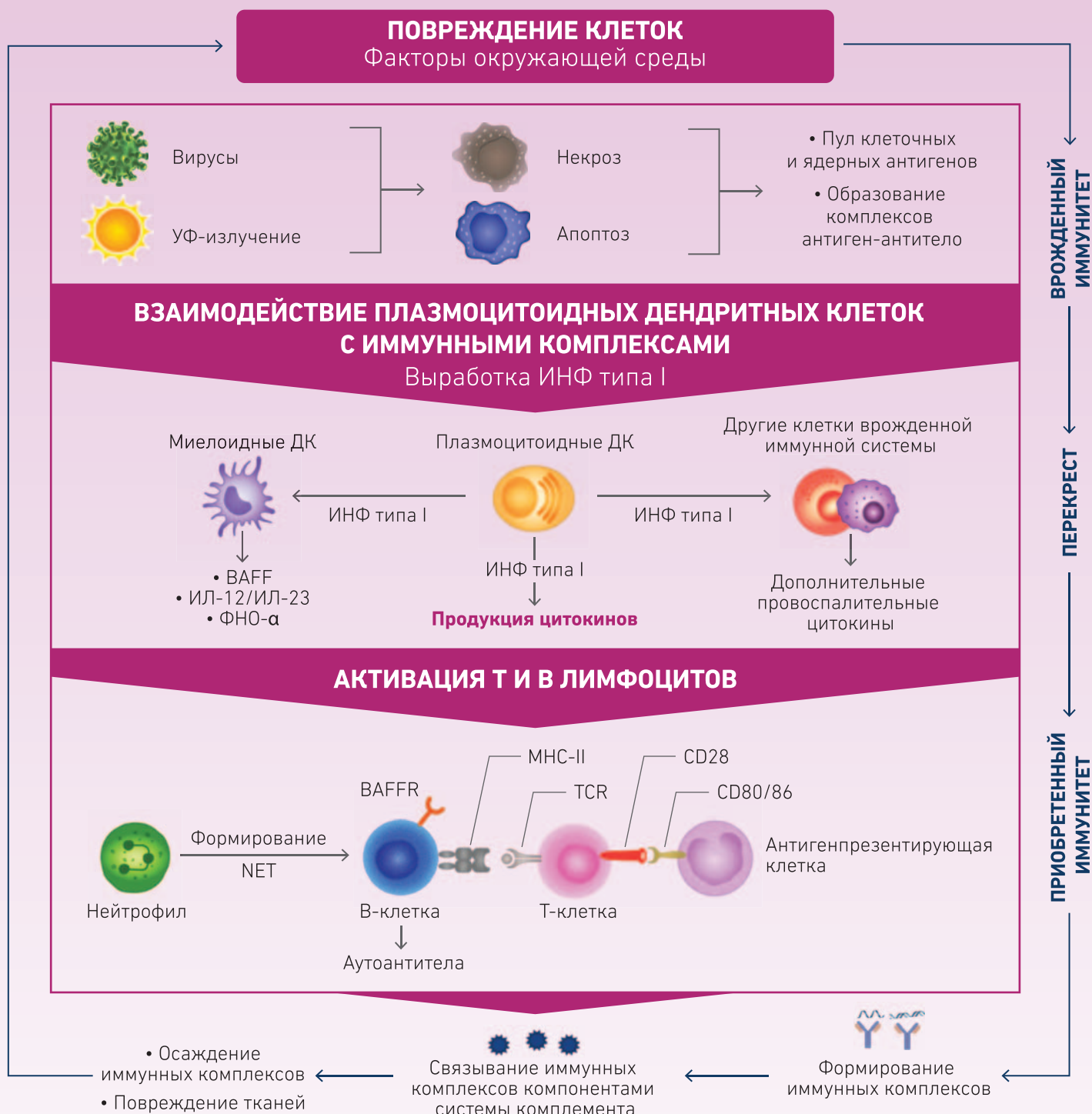
CLINICAL OBSERVATION

- Difficulties of biological therapy in the patient with active rheumatoid arthritis and secondary renal amyloidosis:
A report of clinical case 225
Osipyants R.A., Kanevskaya M.Z., Kozlovskaya N.L., Demyanova K.A., Saidova M.M., Bespalova A.V., Mirilashvili T.Sh.

INFORMATION

- Resolution of the Advisory Board "Issues of updating Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis" 229
- Minutes of the online meeting of the Plenum of the Board of the Association of Rheumatologists of Russia 232

Плазмоцитоидные дендритные клетки и интерферон типа I играют ведущую роль в иммунопатогенезе системной красной волчанки



BAFF (B-cell activating factor) – фактор активации В-клеток; BAFFR (BAFF receptor) – BAFF-рецептор; CD (cluster of differentiation) – кластер дифференцировки; ДК – дендритная клетка; ИНФ – интерферон; ИЛ – интерлейкин; МНС-II (major histocompatibility complex II) – главный комплекс гистосовместимости класса II; NET (neutrophil extracellular trap) – нейтрофильные внеклеточные ловушки; TCR (T cell receptor) – рецептор Т-клеток; ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа; УФ – ультрафиолет.
1. Kim J-M et al. Int J Mol Sci. 2015;16(6):14158-14170. 2. Rönnblom L, Elkon KB. Nat Rev Rheumatol. 2010;6(6):339-347. 3. Wahren-Herlenius M, Dörner T. Lancet. 2013;382(9894):819-831. 4. Dennis GJ. Clin Pharmacol Ther. 2012;91(1):143-149. 5. Rönnblom L. Upsala J Med Sci. 2011;116(4):227-237.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Если Вам стало известно о подозреваемых нежелательных реакциях, связанных с лекарственным препаратом «АстраЗенека», пожалуйста, сообщите об этом в медицинский отдел компании по контактам, указанным ниже. Safety.Russia@astrazeneca.com или информационный ресурс «Сообщение о нежелательном явлении» компании «АстраЗенека» <https://aereporting.astrazeneca.com>.

Адрес: 123112, Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр.1, 30 этаж Бизнес-центр «ОКО».
Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98. www.astrazeneca.ru, www.az-most.ru
RU-9942. Дата одобрения: 19.04.2021. Дата истечения: 18.04.2023

Проблемы ранней диагностики системной красной волчанки в период пандемии COVID-19

Е.Л. Насонов^{1,2}, Т.В. Попкова¹, Т.А. Панафидина¹

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

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Насонов Евгений Львович, nasonov@iramn.ru

Contacts: Evgeny Nasonov, nasonov@iramn.ru

Поступила 07.04.2021
Принята 10.04.2021

Системная красная волчанка (СКВ) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и цитоплазмы и развитием иммуновоспалительных повреждений внутренних органов. Дебюту СКВ предшествует бессимптомный период, характеризующийся нарушениями иммунологической толерантности к собственным аутоантигенам, определяющимися многоплановым взаимодействием внешнесредовых, генетических и эпигенетических факторов, гормональными нарушениями, патологией микробиома, стрессовыми воздействиями и др. Развитие определенного спектра характерных для СКВ клинических симптомов наряду с обнаружением «волчаночных» аутоантител отражает прогрессирование иммунопатологического процесса при СКВ, однако общепризнанный термин, определяющий состояние пациента, имеющее отдельные серологические и клинические признаки, характерные для этого заболевания, отсутствует. В ревматологии в настоящее время наиболее часто используется понятие «неполная» СКВ. Рассматриваются проблемы ранней диагностики СКВ, клинические и лабораторные «предикторы» трансформации «неполной» СКВ в «достоверную» СКВ, сложности диагностики СКВ в период пандемии COVID-19. Особое внимание уделено сравнительной характеристике иммунопатологических механизмов СКВ и COVID-19.

Ключевые слова: системная красная волчанка, неполная системная красная волчанка, COVID-19

Для цитирования: Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Панафидина ТА. Проблемы ранней системной красной волчанки в период пандемии COVID-19. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):119–128.

PROBLEMS OF EARLY DIAGNOSIS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS DURING THE COVID-19 PANDEMIC

Evgeny L. Nasonov^{1,3}, Tatiana V. Popkova¹, Tatiana A. Panafidina¹

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune rheumatic disease of unknown etiology, characterized by overproduction of organ-nonspecific autoantibodies to various components of the cell nucleus and cytoplasm and the development of immune-inflammatory damage to internal organs. The debut of SLE is preceded by an asymptomatic period, characterized by impaired immunological tolerance to its own autoantigens, determined by the multifaceted interaction of external, genetic and epigenetic factors, hormonal disorders, microbiome pathology, stress effects, etc. Development of a certain spectrum of clinical symptoms characteristic of SLE along with the detection of a reflects the progression of the immunopathological process in SLE, however, there is no generally accepted term that defines the patient's condition, which has individual serological and clinical signs characteristic of this disease. In rheumatology, the concept of «incomplete» SLE is currently most often used. The problems of early diagnosis of SLE, clinical and laboratory predictors of the transformation of «incomplete» SLE into «reliable» SLE, difficulties in diagnosing SLE during the COVID-19 pandemic are considered. Particular attention is paid to the comparative characteristics of the immunopathological mechanisms of SLE and COVID-19.

Key words: systemic lupus erythematosus, incomplete systemic lupus erythematosus, COVID-19

For citation: Nasonov EL, Popkova TV, Panafidina TA. Problems of early diagnosis of systemic lupus erythematosus during the COVID-19 pandemic. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):119–128 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-119-128

Системная красная волчанка (СКВ) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и цитоплазмы и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1]. В основе прогрессирования СКВ лежит широкий спектр сложных, до конца не расшифрованных иммунопатогенетических механизмов [2, 3], определяющих вариабельность клинических и лабораторных проявлений, трудности ранней диагностики и персонализированной терапии [4, 5, 6]. Предполагается, что дебюту СКВ, как и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), предшествует

бессимптомный период, характеризующийся нарушениями иммунологической толерантности к собственным аутоантигенам, связанной с многоплановым взаимодействием внешнесредовых, генетических и эпигенетических факторов, патологией микробиома, гормональными нарушениями и др. [2]. В процессе изучения генов-кандидатов и полногеномных ассоциаций (genome-wide association studies) идентифицировано более 100 локусов, умеренно ассоциирующихся с риском развития СКВ [7], а у кровных родственников пациентов с СКВ риск развития заболевания в 17 раз выше, чем в популяции [8]. «Визитной карточкой» СКВ является гиперпродукция антинуклеарных (ядерных) антител (АНА), реагирующих с ДНК, РНК и ДНК/РНК белковыми

комплексами. К «волчаночным» аутоантителам в первую очередь относятся антитела к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), анти-Ro/SSA, анти-La/SSB, анти-Sm и анти-RNP (ribonucleoprotein), а также антитела к хроматину, гистону, нуклеосомам, рибосомальному белку Р и др. При этом «волчаночные» аутоантитела не только являются диагностическими биомаркерами СКВ и/или ее отдельных субтипов, но и принимают участие в иммунопатогенезе заболевания, вызывая повреждение органов и тканей [9]. Кроме того, иммунные комплексы (ИК), состоящие из АНА и соответствующих аутоантигенов, взаимодействуя при фагоцитозе ИК с Толл-подобными рецепторами и внутриклеточными ДНК/РНК сенсорами, обладают способностью стимулировать синтез интерферона (ИФН) типа I и других «провоспалительных» цитокинов дендритными клетками, участвующими в реакциях врожденного иммунитета [9].

Несмотря на яркие клинические проявления и лабораторные нарушения в развернутую стадию болезни, ранняя диагностика СКВ нередко затруднена [10], что в дальнейшем может способствовать более тяжелому течению заболевания, резистентности к терапии и, как следствие, необратимому повреждению внутренних органов [11]. К сожалению, до настоящего времени подходы к ранней терапии СКВ изучены недостаточно [4].

За последние 20 лет достигнут существенный прогресс в разработке классификационных критериев СКВ [10, 11], которые в определенных случаях выступают в роли диагностических критериев [12]. Критерии СКВ EULAR/ACR (2019) [13, 14], в отличие от разработанных ранее [15, 16], сфокусированы на увеличении их «чувствительности» в отношении ранней диагностики заболевания [17]. Однако использование этих критериев не устраняет трудности постановки диагноза СКВ в дебюте болезни [18, 19]. Определенным шагом вперед является создание индекса SLERPI (SLE Risk Probability Index) на основе модели искусственного интеллекта (machine learning) [20], однако его использование в клинической практике требует дополнительных исследований и валидации.

Следует напомнить, что одним из важных отличий новых критериев является выделение «позитивности» по антинуклеарному фактору (АНФ) и/или «волчаночным» АНА в качестве основного («входного») критерия СКВ как аутоиммунного заболевания [21, 22]. При этом негативный результат при определении АНФ не исключает диагноз СКВ [23–25], а положительные результаты выявляются при широком круге системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ), также при аутоиммунных неревматических болезнях и у 20% здоровых людей, в первую очередь у женщин [26–28]. Эти данные, а также методические проблемы, возникающие при использовании метода непрямои иммунофлюоресценции (Нер-2 клетки), и тот факт, что частота СКВ в популяции не превышает 0,1%, делают нецелесообразным определение АНФ или специфических АНА в качестве «скринингового» метода диагностики СКВ [27].

«Преклиническая» СКВ

Развитие определенного спектра характерных для СКВ клинических симптомов наряду с обнаружением «волчаночных» аутоантител ассоциируется с прогрессированием иммунопатологического процесса при СКВ. Однако общепризнанный термин, определяющий патологию у пациентов, имеющих только отдельные серологические и клинические признаки, характерные для

СКВ, отсутствует [29]. Фигурируют такие дефиниции, как «ранняя» (early lupus), «потенциальная» (potential lupus), «неполная» (incomplete lupus), «вероятная» или «преклиническая» (preclinical lupus) СКВ и, наконец, «СКВ неуточненная» (МКБ 10). В ревматологии в настоящее время наиболее часто используется определение «неполная» СКВ [29–32]. Интерес к проблеме «неполной» СКВ связан со многими факторами, имеющими как практическое (улучшение ранней диагностики), так и теоретическое значение, связанное с расшифровкой «триггерных» этиологических факторов и «ранних» механизмов потери иммунологической толерантности к собственным антигенам. Ретроспективный анализ большой группы пациентов с СКВ показал, что «волчаночные» аутоантитела могут выявляться у пациентов задолго до постановки диагноза этого заболевания [33, 34]. По мере развития «новых» клинических проявлений частота обнаружения и спектр аутоантител нарастают. При этом установлено, что значения соотношения изотипов АНА (IgG/IgM), наиболее низкое у кровных родственников пациентов с СКВ, возрастает у пациентов с «неполной» и кожной волчанкой и достигает наиболее высоких значений при достоверной СКВ [35, 36], что отражает «переключение» (сероконверсию) с синтеза «протективного» на «патогенный» изотип АНА.

По данным литературы, у 10–55% пациентов «неполная» СКВ может прогрессировать в «достоверную» СКВ [37–41]. Наиболее частые клинические проявления, встречающиеся при «неполной» СКВ (нередко изолированно), являются лихорадка, алоpecia, артралгии/артрит, гематологические нарушения, кожно-слизистые симптомы (примерно 30–50%), реже – волчаночный нефрит, очень редко – нейролюпус [30, 32]. Согласно материалам проспективного наблюдения пациентов с диагнозом «вероятной» СКВ (1–3 критерия ACR, 1997), только у 21% пациентов развилась «достоверная» СКВ, у 18% диагностированы фибромиалгия, синдром Шёгрена (СШ), смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ), кожная волчанка, а остальные пациенты оставались под наблюдением с исходным диагнозом [41]. Предикторами развития достоверной СКВ были поражение почек, язвы во рту и позитивность по анти-дсДНК. В многоцентровом исследовании сравнивались клинические и иммунологические проявления, характерные для «ранней» СКВ и других заболеваний, схожих с СКВ (SLE-mimicking, по определению авторов) [42]. При СКВ чаще встречались немотивированная лихорадка, аутоиммунная гемолитическая анемия, позитивность по анти-дсДНК, антителам к β 2-гликопротеиду-1 (анти- β 2-ГП1), положительная проба Кумбса, гипоклемиемия и лейкопения. В то же время феномен Рейно, сухой синдром, дисфагия, синдром усталости (fatigue) с большей частотой встречались в группе заболеваний, «схожих с СКВ», а именно при недифференцированном заболевании соединительной ткани (НЗСТ), СШ, системной склеродермии (ССД), гематологических и инфекционных заболеваниях.

Многолетнее наблюдение пациентов позволило выявить критерии «неполной» СКВ [30].

Критерии «неполной» СКВ [30]

Основной критерий: АНА в титре $\geq 1:80$ при применении метода непрямои иммунофлюоресценции с использованием эпителиальных клеток человека Нер-2 или позитивные результаты эквивалентных методов.

В сочетании с ≥ 1 из следующих клинических критериев:

- острая или подострая кожная волчанка;
- хроническая кожная волчанка;
- язвы слизистой рта или носа;
- алопеция;
- синовит;
- серозит;
- поражение нервной системы;
- нефрит.

Или при наличии ≥ 2 из следующих критериев:

- гематологические нарушения (гемолитическая анемия, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения);
- иммунологические нарушения (позитивность по анти-дсДНК, анти-Sm, аФЛ, гипокомplementемии, положительному тесту Кумбса);
- отягощенная по ИВРЗ наследственность.

Примечательно, что риск развития СКВ у родственников пациентов ассоциировался с обнаружением АНФ и числом «критеральных» клинических проявлений СКВ [43].

Серия исследований посвящена изучению лабораторных биомаркеров, позволяющих прогнозировать риск прогрессирования «неполной» СКВ в СКВ [31] (табл. 1).

Среди них особое внимание привлекают биомаркеры, характеризующие гиперпродукцию ИФН типа I, которые получили название «ИФН типа I генный автограф» (Type I IFN gene signature – IFNGS) [44–46]. Имеются данные об обнаружении гиперэкспрессии IFNGS у половины пациентов с «неполной» СКВ и у 2/3 пациентов с «достоверной» СКВ [47, 48], значение которого коррелирует с числом «критериальных» клинических проявлений СКВ, титрами АНФ, одномоментной гиперпродукцией нескольких типов «волчаночных» аутоантител и снижением концентрации С3 компонента комплемента. Отмечена связь между обнаружением в препаратах лизированной цельной крови так называемого миксома-резистентного белка А (myxovirus-resistance protein A), который обладает способностью индуцировать ИФН типа I и счетом IFNGS. Ранее было показано, что у АНФ-позитивных пациентов с длительностью симптомов менее

12 месяцев гиперэкспрессия IFNGS ассоциируется с последующим развитием СКВ или СШ [49]. При этом «положительная» или «отрицательная» предсказательная ценность IFNGS в отношении развития этих заболеваний составила 35% и 98% соответственно. Имеются данные о прогностическом значении увеличения концентрации ассоциированных с ИФН хемокинов, в том числе IP-10 (interferon gamma-induced protein 10, CXCL10), MIG (monokine induced by gamma interferon, CXCL9), MCP-3 (monocyte-chemotactic protein 3, CCL7), за несколько лет до развития СКВ [50, 51]. Накапливаются материалы о прогностическом значении различных медиаторов (мультиплексный анализ), отражающих активацию врожденного и приобретенного иммунитета [41]. Оказалось, что за несколько лет до развития СКВ в сыворотках пациентов отмечено увеличение концентрации интерлейкина-4 (ИЛ-4), ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-12 и снижение концентрации TGF- β (transforming growth factor β), подавляющего активацию В-клеток. Как и в случае с определением аутоантител, спектр биомаркеров, отражающих дисрегуляцию иммунитета, нарастал по мере увеличения числа клинических проявлений, характерных для СКВ. Данные, полученные при изучении сывороток кровных родственников пациентов СКВ, свидетельствуют о более выраженном увеличении уровня ИФН-ассоциированных хемокинов, таких как MCP-3 и MIP-1 β (macrophage inflammatory protein-1 alpha), а также SCF (stem cell factor), BlyS (B-lymphocyte stimulator) наряду со снижением концентрации TGF- β и ИЛ-10 у тех из них, у которых в дальнейшем развилась СКВ [52]. У АНА-позитивных пациентов, основным клиническим проявлением у которых являлась усталость, ее выраженность не коррелировала с увеличением концентрации «провоспалительных» медиаторов (ИФН α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, фактор некроза опухоли α) и выявлением симптомов СКВ [53]. Эти данные подчеркивают существование АНФ-позитивного субтипа синдрома фибромиалгии, что имеет важное значение для снижения риска гипердиагностики СКВ и неоправданного назначения агрессивной противовоспалительной терапии. Снижение концентрации С3 и С4 компонентов

Таблица 1. Достоинства и недостатки прогностических биомаркеров при «неполной» СКВ [31, 55]

Биомаркеры	Достоинства	Недостатки
Аутоантитела		
Анти-дсДНК аКЛ Соотношение IgG/IgM АНА	Присутствуют в доклинической фазе СКВ; Методы определения стандартизованы; Условно специфичны для СКВ	Могут быть перекресты с преклинической и клинической стадиями других аутоиммунных заболеваний
Генный автограф		
ИФН типа I генный автограф	Присутствует в преклинической стадии СКВ	Выявляются при других аутоиммунных заболеваниях; Метод определения не стандартизован
Медиаторы воспаления		
IP-10 MIG MCP-3 ИФН-γ ИЛ-5 ИЛ-6 BAFF/BLyS TGF-β SCF	Увеличение уровня в преклинической стадии СКВ	Не специфичны для СКВ
Компоненты комплемента		
Снижение C3 C4d, связанный с эритроцитами C4d, связанный с В-клетками	Относительно специфичны для СКВ; Коррелируют с повреждением тканей и тяжестью СКВ	В преклиническую фазу СКВ нарушения выявляются редко

комплемента (характерные биомаркеры активности СКВ) чаще имело место у пациентов с «достоверной», чем с «вероятной» СКВ [37], и при заболеваниях, напоминающих СКВ, в том числе НЗСТ, хотя в других исследованиях подобной ассоциации выявлено не было [54]. Имеются данные о высокой диагностической и «предсказательной» ценности при СКВ теста AVISE CTD (Connective Tissue Disease), включающего определение уровня «волчаночных» аутоантител в сочетании концентрацией C3d на мембране эритроцитов и В-клеток [55, 56].

Совсем недавно S. Slight-Webb и соавт. [57] провели «углубленное» (deer) иммунофенотипирование (масс-спектрометрия одной клетки, проточная цитофлюориметрия, РНК-секвенирование нового поколения, мультиплексный анализ цитокинов и фосфосигнальное преобразование) и серологический ответ на инфекции цитомегаловирусом и вирусом Эпштейна — Барр, у АНФ-негативных и АНФ-позитивных здоровых женщин и пациенток СКВ, в зависимости от их расовой принадлежности. Следует напомнить, что для пациенток афроамериканской расы (АР) характерно более тяжелое течение СКВ, чем для европейской расы (ЕР). Оказалось, что по сравнению с АНФ-негативными здоровыми женщинами (ЕР) и пациентами с СКВ у АНА-позитивных женщин (ЕР) имел место уникальный «супрессивный» эндотип, характеризующийся снижением числа CD11c⁺ В-клеток (ассоциируются с развитием аутоиммунитета). Напротив, у АНФ-позитивных женщин (АР) отмечено увеличение экспрессии Т-клеточных активационных маркеров и концентрации ИЛ-6. Все эти данные свидетельствуют о сложных иммунорегуляторных нарушениях, лежащих в основе эволюции СКВ, изучение которых создаст предпосылки для расшифровки фундаментальных механизмов аутоиммунитета не только при СКВ, но и при других иммуновоспалительных заболеваниях.

СКВ и COVID-19

В конце 2020 г. инфекция SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Corona Virus 2), вызвавшая пандемию коронавирусной болезни 2019 (coronavirus disease, COVID-19), поразила более 130 млн человек и привела более чем к 3 млн летальных исходов [58]. В основе современной концепции патогенеза COVID-19 лежат представления о своеобразной вирус-индуцированной «дисрегуляции» («асинхронизации») врожденного и приобретенного иммунитета, приводящей к гиперпродукции широкого спектра «провоспалительных», «антивоспалительных» и «иммунорегуляторных» цитокинов и других медиаторов воспаления [59, 60]. Наиболее тяжелым последствием «дисрегуляции» иммунитета как при COVID-19 [61], так и при ИБПЗ является развитие так называемого синдрома «цитокинового шторма» [62], который при COVID-19 определяется как COVID-19-ассоциированный гиперовоспалительный синдром, а при ИБПЗ, в том числе СКВ, — как синдром активации макрофагов или гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз [63, 64].

Нарушения врожденного и приобретенного иммунитета, характерные для СКВ, потенциально могут увеличивать риск инфицирования SARS-CoV-2, что характерно и для других вирусных инфекций [65, 66], и predispose к более тяжелому течению заболевания [67, 68]. В предыдущих исследованиях была продемонстрирована важная

роль вирусов Эпштейна — Барр, парвовируса B19, эндогенного ретровируса человека, в меньшей степени цитомегаловируса в развитии СКВ [66]. Имеются данные о том, что у пациентов СКВ, инфицированных SARS-CoV-2, развиваются дефекты метилирования ДНК (возможно, связанные с окислительным стрессом), приводящие к усилению экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) — клеточного рецептора для SARS-CoV-2, — что в свою очередь может способствовать усилению заражения вирусом клеток-мишеней [69]. В то же время клинические данные, касающиеся риска инфицирования SARS-CoV-2 и влияния СКВ на исходы COVID-19, противоречивы [70–72]. Создается впечатление, что пациенты с СКВ и «аутоиммунными» ИБПЗ составляют группу риска в отношении заболеваемости и тяжелого течения COVID-19, в то время как эффективная противовоспалительная терапия (за исключением глюкокортикоидов и анти-В-клеточных моноклональных антител — ритуксимаба) не оказывает влияния на исходы инфекции SARS-CoV-2 и даже может способствовать более «мягкому» течению COVID-19 [73–76].

В процессе детального анализа спектра клинических проявлений и иммунопатологических нарушений при COVID-19 стало очевидным, что инфекция SARS-CoV-2 сопровождается развитием широкого спектра экстрапульмональных клинических и лабораторных нарушений, некоторые из которых характерны для СКВ и других аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний человека [77, 78]. К ним относятся лихорадка, депрессивные и тревожные расстройства, синдром хронической усталости, артралгии, артрит, миалгии, миопатия, аутоиммунные цитопении, поражение нервной системы, кожи, интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) и многие другие. Предполагается, что у генетически предрасположенных индивидуумов (и в зависимости от гендерных и возрастных факторов) различные вирусные инфекции, включая SARS-CoV-2 [79, 80], могут индуцировать нарушение иммунологической толерантности к аутоантигенам, ведущее к развитию аутоиммунной патологии за счет нескольких взаимодополняющих механизмов: «молекулярная мимикрия» вирусных и аутоантигенных эпитопов; процесс «распространения эпитопа» (epitope spreading); посторонняя (bystander) активация иммунного ответа; презентация «суперантигена»; стимуляция инфламасом; нарушение синтеза ИФН типа I. Универсальный механизм мультиорганной патологии при COVID-19 и СКВ связан с развитием иммунопатологического процесса, получившего название «тромбовоспаление» («иммунотромбоз») [81–83]. Как при COVID-19, так и при СКВ патогенетические механизмы тромбовоспаления опосредуются комплексным синергическим взаимодействием «провоспалительных» цитокинов (и других медиаторов воспаления), компонентов системы комплемента (анафилотоксины), формированием NETs (neutrophil extracellular traps), индуцирующих активацию/повреждение эндотелиальных клеток (эндотелиопатия/эндотелиит) и тромбоцитов (тромбопатия) [82, 84]. Особый интерес вызывает обнаружение у пациентов с COVID-19 аФЛ, АНА, анти-эритроцитарных аутоантител, характерных для СКВ [77, 78, 82]. По спектру клинко-лабораторных нарушений катастрофический вариант антифосфолипидного синдрома (АФС) напоминает COVID-19-ассоциированную коагулопатию [85]. Доказательства «протромбогенного» потенциала аФЛ

у пациентов с COVID-19 [86] позволяют обсуждать существование «аутоиммунного» АФС-подобного субтипа COVID-19-ассоциированной коагулопатии. В других исследованиях было показано, что АНА чаще выявляются у пациентов с тяжелым течением COVID-19, нуждающихся в искусственной вентиляции легких [87, 88]. В недавнем исследовании было показано, что в сыворотках пациентов с COVID-19 присутствуют анти-дсДНК, которые ассоциируются с тяжелым течением COVID-19, маркерами клеточного повреждения, увеличением концентрации D-димера [89]. Кроме того, в сыворотках пациентов с COVID-19 обнаружено высокое содержание свободной ДНК (вероятно, связанной с формированием NETs), что потенциально может способствовать образованию «патогенных» иммунных комплексов (ДНК – анти-ДНК) [90]. Другим «аутоиммунным» биомаркером, выявляемым в сыворотках пациентов с COVID-19-пневмонией, являются анти-Ro/SSA [91, 92]. Наряду с «волчаночными» антителами, в сыворотках пациентов с COVID-19 выявляется чрезвычайно широкий спектр ранее недостаточно охарактеризованных в отношении эпитопной специфичности и функциональной активности органонеспецифических аутоантител, анализ которых составляет основу нового направления исследований аутоиммунной патологии, определяемого как «аутоантигеномика» (autoantigenomics) [93]. Полагают, что эти аутоантитела, подавляя иммунорецепторную сигнализацию и изменяя композицию иммунных клеток, обладают способностью нарушать функцию иммунной системы и контроль вирусной инфекции при COVID-19 [94, 95]. В целом гиперпродукция аутоантител ассоциируется с тяжелым течением инфекции SARS-CoV-2 и коррелирует с выраженным увеличением синтеза антител к SARS-CoV-2 (анти-SARS-CoV-2). Однако данные, касающиеся изучения аутоантител с использованием «аутогеномных» технологий при СКВ и других аутоиммунных заболеваниях, только начинаются.

Общий механизм иммунопатогенеза COVID-19 и СКВ связан с нарушениями регуляции синтеза ИФН типа I. Как уже отмечалось, при СКВ наблюдается увеличение сывороточной концентрации ИФН- α и гиперэкспрессия ИФН типа I-зависимых генов, в то время как как при тяжелом COVID-19 – ослабление синтеза ИФН типа I, ассоциирующееся с замедлением клиренса SARS-CoV-2 и гиперпродукцией «провоспалительных» цитокинов [96, 97]. У некоторых пациентов с тяжелым COVID-19 выявляются аутосомально-рецессивные дефекты нескольких генов с «потерей функции» (loss-of-function), участвующих в TLR3/7-зависимой сигнализации ИФН типа I [98]. Кроме того, в сыворотках пациентов с тяжелым COVID-19, не имеющих мутаций генов ИФН типа I, выявляются нейтрализующие анти-ИФН- α 2 и анти-ИФН- ω (10%), иногда в период, предшествующий развитию COVID-19 [98–100], и аутоантитела против ИФН-синтезирующих клеток [101]. Примечательно, что у четверти пациентов с СКВ (обычно с низкой активностью) также выявляются анти-ИФН- α 2 и анти-ИФН- ω [102, 103]. Приводят ли разнонаправленные (генетические и аутоантителные) нарушения в регуляции ИФН типа I у пациентов с СКВ к увеличению или снижению «чувствительности» к инфекции SARS-CoV-2, неизвестно. Совсем недавно было обнаружено, что у пациентов с СКВ, заболевших тяжелым COVID-19, еще до начала заболевания выявляются нейтрализующие анти-ИФН- α

[104]. Изучение ИФН типа I представляет особый интерес в связи с разработкой и регистрацией для лечения СКВ моноклональных антител к ИФН- α (анифролумаб) [105], применение которых потенциально может способствовать инфицированию SARS-CoV-2.

Важные результаты, в определенной степени раскрывающие механизмы взаимосвязи между SARS-CoV-2 и аутоиммунными механизмами СКВ, получены в процессе «углубленного» иммунофенотипирования В-клеток при COVID-19 [106]. Установлено, что у пациентов с тяжелым COVID-19 выявляется преобладание активации экстрафолликулярного (ЭФ) пути В-клеточного иммунного ответа, который характерен для тяжелого течения СКВ [107]. У афроамериканцев, страдающих СКВ, ЭФ-путь В-клеточного иммунного ответа ассоциируется с увеличением сывороточной концентрации анти-Sm и анти-RNP [108], а у пациентов с COVID-19 – с синтезом АНА (анти-Ro/SSA и анти-La/SSB). Другие общие иммунопатологические нарушения, характерные как для COVID-19, так и для СКВ, связаны с дефектами Т-регуляторных клеток и активацией Th17-типа иммунного ответа [109, 110]. Все это вместе взятое может свидетельствовать о существовании «перекрещивающихся» механизмов иммунопатологии COVID-19 и СКВ, по крайней мере у некоторых пациентов, значение которых, однако, требует специальных исследований [111].

В настоящее время накапливается все больше данных, свидетельствующих о развитии у ряда пациентов, перенесших COVID-19, широкого спектра длительно сохраняющихся клинических симптомов, инструментальных, лабораторных и иммунологических нарушений, для характеристики которых используются различные дефиниции, включая «длительный» (long) или «долговременный» (long haulers) COVID-19, постковидный-19 синдром (post-COVID-19 syndrome) и другие [112, 113]. При этом выделяют 2 формы патологии, одна из которых проявляется персистированием (4–12 недель) симптомов COVID-19, а другая (собственно «длительный» COVID-19) развивается через 12 и более недель после острой инфекции SARS-CoV-2 в отсутствии вируса по данным молекулярного тестирования, но с выраженной гиперпродукцией анти-SARS-CoV-2. Примечательно, что у пациентов с «длительным» COVID-19 выявляются «волчаночные» аутоантитела [114], что позволяет обсуждать роль аутоиммунных механизмов в патогенезе этого осложнения инфекции SARS-CoV-2. Как уже отмечалось, «позитивность» по АНФ рассматривается в качестве основного лабораторного критерия диагностики СКВ [21, 22]. Поэтому развитие клинических симптомов (лихорадка, усталость, депрессия, выпадение волос, головные боли, когнитивные нарушения, миалгии, артралгии и др.), с одной стороны, наблюдаемых при «длительном» COVID-19, а с другой стороны, входящих в критерии СКВ [13, 17], в сочетании с обнаружением АНФ, аФЛ и/или других «волчаночных» аутоантител может привести к гипердиагностике СКВ на разных стадиях болезни, в том числе и на «преклинической», а следовательно, к неоправданному назначению противовоспалительной терапии (табл. 2).

Таким образом, проблема ранней диагностики и прогнозирования течения СКВ продолжает оставаться одной из центральных в современной ревматологии и приобретает общемедицинское значение в период пандемии COVID-19.

Таблица 2. Клинические проявления и лабораторные нарушения, наблюдаемые при системной красной волчанке и COVID-19

Показатели	Системная красная волчанка		COVID-19
	Классификационные критерии	Другие проявления	
Общие			
Пол	Женщины		Мужчины
Возраст	Молодой		Пожилый
Конституциональные			
Лихорадка	+ (2 балла)		+
Усталость		+	+
Лимфаденопатия		+	+
Мышечно-скелетные			
Артрит (припухлость ≥2 суставов или болезненность ≥2 суставов в сочетании с утренней скованностью ≥ 30 мин)	+ (6 баллов)		+
Артралгии		+	+
Миалгии		+	+
Миозит		+	+
Кожно-слизистые			
Острая кожная красная волчанка	+ (6 баллов)		
Подострая кожная красная волчанка	+ (4 балла)		
Дискоидная красная волчанка	+ (4 балла)		
Язвы в полости рта	+ (2 балла)		
Алопеция	+ (2 балла)		+
Ознобленная волчанка		+	+
Кожный васкулит		+	+
Нефрит			
Нефрит III или IV классов	+ (10 баллов)		
Нефрит II или V классов	+ (8 баллов)		
Протеинурия >0,5 г/день	+ (4 балла)		+
Серозит			
Острый перикардит	+ (6 баллов)		
Плеврит	+ (5 баллов)		
Нейропсихические проявления			
Судороги	+ (5 баллов)		+
Психоз	+ (3 балла)		+
Делирий	+ (2 балла)		+
Поперечный миелит		+	+
Множественный мононеврит		+	+
Периферическая нейропатия		+	+
Тромбоз			
Венозный тромбоз		+	+
Артериальный тромбоз		+	+
Микротромбоз		+	+
Тромботическая микроангиопатия		+	+
Гематологические проявления			
Тромбоцитопения	+ (4 балла)		+
Аутоиммунная гемолитическая анемия	+ (4 балла)		+
Лейкопения	+ (2 балла)		+
Лимфопения		+	+
Другие			
Интерстициальные заболевания легких		+	+
Пневмонит		+	+
Миокардит		+	+
Гепатит		+	+
Аутоантитела			
АНФ	Обязательный критерий (титр ≥1:80 HEp2 (200) клетки		+
Анти-Sm	+ (6 баллов)		+/-

Показатели	Системная красная волчанка		COVID-19
	Классификационные критерии	Другие проявления	
Анти-дсДНК	+ (6 баллов)		+
аКЛ (умеренные/высокие титры)	+ (2 балла)		+
Анти-β2 ГП1	+ (2 балла)		+
Волчаночный антикоагулянт	+ (2 балла)		+
Анти-Ro/анти-La		+	+
Анти-ИФНα		+	+
Другие аутоантитела		+	+
Комплемент			
Снижение С3 и С4	+ (4 балла)		
Снижение С3 или С4	+ (3 балла)		+
Анафилотоксины (С3 а, С5 а)		+	+
Другие лабораторные биомаркеры			
D-димер		+	+
Ферритин		+	+
С-реактивный белок		+/-	+
Эффективность терапии			
Глюкокортикоиды		+	+
Гидроксихлорохин		+	+/-
Классифицировать как СКВ при наличии 10 или более критериев			

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39
- Tsokos GC, Lo MS, Costa Reis P, Sullivan KE. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(12):716-730. doi: 10.1038/nrrheum
- Rekvig OP. Autoimmunity and SLE: Factual and semantic evidence-based critical analyses of definitions, etiology, and pathogenesis. *Front Immunol*. 2020;11:569234. doi: 10.3389/fimmu.2020.569234
- Piga M, Arnaud L. The main challenges in systemic lupus erythematosus: Where do we stand? *J Clin Med*. 2021;10(2):243. doi: 10.3390/jcm10020243
- Lockshin MD, Barbhaiya M, Izmirly P, Buyon JP, Crow MK. SLE: Reconciling heterogeneity. *Lupus Sci Med*. 2019;6(1):e000280. doi: 10.1136/lupus-2018-000280
- Lo MS, Tsokos GC. Recent developments in systemic lupus erythematosus pathogenesis and applications for therapy. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):222-228. doi: 10.1097/BOR.0000000000000205
- Niewold TB. Advances in lupus genetics. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(5):440-447. doi: 10.1097/BOR.0000000000000205
- Kuo CF, Grainge MJ, Valdes AM, See LC, Luo SF, Yu KH, et al. Familial aggregation of systemic lupus erythematosus and coaggregation of autoimmune diseases in affected families. *JAMA Intern Med*. 2015;175(9):1518-1526. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.3528
- Pisetsky DS, Lipsky PE. New insights into the role of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(10):565-579. doi: 10.1038/s41584-020-0480-7
- Doria A, Zen M, Canova M, Bettio S, Bassi N. SLE diagnosis and treatment: When early is early. *Autoimmun Rev*. 2010;10(1):55-60. doi: 10.1016/j.autrev.2010.08.014
- Oglesby A, Korves C, Laliberté F, Dennis G, Rao S. Impact of early versus late systemic lupus erythematosus diagnosis on clinical and economic outcomes. *Appl Health Econ Health Policy*. 2014;12(2):179-190. doi: 10.1007/s40258-014-0085-x
- Aggarwal R, Ringold S, Khanna D, Neogi T, Johnson SR. Distinctions between diagnostic and classification criteria? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(7):891-897. doi: 10.1002/acr.22583
- Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(9):1151-1159. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214819
- Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):14-25. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218272
- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, 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
- Inês L, Silva C, Galindo M, López-Longo FJ, Terroso G, Romão VC, et al.; Rheumatic Diseases Registry of the Portuguese Society of Rheumatology; Registry of Systemic Lupus Erythematosus Patients of the Spanish Society of Rheumatology. Classification of systemic lupus erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics versus American College of Rheumatology criteria. A comparative study of 2,055 patients from a real-life, International Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(8):1180-1185. doi: 10.1002/acr.22539

17. Aringer M, Johnson SR. Classifying and diagnosing systemic lupus erythematosus in the 21st century. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl 5):v4-v11. doi: 10.1093/rheumatology/keaa379
18. Adamichou C, Nikolopoulos D, Genitsaridi I, Bortoluzzi A, Fanouriakis A, Papastefanakis E, et al. In an early SLE cohort the ACR-1997, SLICC-2012 and EULAR/ACR-2019 criteria classify non-overlapping groups of patients: use of all three criteria ensures optimal capture for clinical studies while their modification earlier classification and treatment. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(2):232-241. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216155
19. Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Harvey GB, Wojdyla D, Quintana R, Saurit V, et al.; Grupo Latino Americano De Estudio de Lupus (GLADEL). Applying the 2019 EULAR/ACR lupus criteria to patients from an established cohort: a Latin American perspective. *RMD Open*. 2020;6(1):e001097. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001097
20. Adamichou C, Genitsaridi I, Nikolopoulos D, Nikoloudaki M, Repa A, Bortoluzzi A, et al. Lupus or not? SLE Risk Probability Index (SLERPI): a simple, clinician-friendly machine learning-based model to assist the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2021 Feb 10;annrheumdis-2020-219069. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-219069
21. Damoiseaux J, Andrade LEC, Carballo OG, Conrad K, Francescantonio PLC, Fritzler MJ, et al. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(7):879-889. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214436
22. Pisetsky DS, Bossuyt X, Meroni PL. ANA as an entry criterion for the classification of SLE. *Autoimmun Rev*. 2019;18(12):102400. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102400
23. Choi MY, Clarke AE, StPierre Y, Hanly JG, Urowitz MB, Romero-Diaz J, et al. Antinuclear antibody-negative systemic lupus erythematosus in an International Inception Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(7):893-902. doi: 10.1002/acr.23712
24. Frodlund M, Wetterö J, Dahle C, Dahlström Ö, Skogh T, Rönnelid J, et al. Longitudinal anti-nuclear antibody (ANA) seroconversion in systemic lupus erythematosus: a prospective study of Swedish cases with recent-onset disease. *Clin Exp Immunol*. 2020;199(3):245-254. doi: 10.1111/cei.13402
25. Tarazi M, Gaffney RG, Kushner CJ, Chakka S, Werth VP. Cutaneous lupus erythematosus patients with a negative antinuclear antibody meeting the American College of Rheumatology and/or Systemic Lupus International Collaborating Clinics criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(11):1404-1409. doi: 10.1002/acr.23916
26. Pashnina IA, Krivolapova IM, Fedotkina TV, Ryabkova VA, Cheresheva MV, Churilov LP, et al. Antinuclear autoantibodies in health: Autoimmunity is not a synonym of autoimmune disease. *Antibodies (Basel)*. 2021;10(1):9. doi: 10.3390/antib10010009
27. Pisetsky DS. Antinuclear antibody testing – misunderstood or misbegotten? *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(8):495-502. doi: 10.1038/nrrheum.2017.74
28. Dinse GE, Parks CG, Weinberg CR, Co CA, Wilkerson J, Zeldin DC, et al. Increasing prevalence of antinuclear antibodies in the United States. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(6):1026-1035. doi: 10.1002/art.41214
29. Costenbader KH, Schur PH. We need better classification and terminology for “people at high risk of or in the process of developing lupus”. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(5):593-596. doi: 10.1002/acr.22484
30. Lambers WM, Westra J, Jonkman MF, Bootsma H, de Leeuw K. Incomplete systemic lupus erythematosus: What remains after application of American College of Rheumatology and Systemic Lupus International Collaborating Clinics criteria? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(5):607-614. doi: 10.1002/acr.23894
31. Lambers WM, Westra J, Bootsma H, de Leeuw K. From incomplete to complete systemic lupus erythematosus; A review of the predictive serological immune markers. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(1):43-48. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.11.006
32. Gatto M, Saccon F, Zen M, Iaccarino L, Doria A. Preclinical and early systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;33(4):101422. doi: 10.1016/j.berh.2019.06.004
33. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003;349:1526-1533. doi: 10.1056/NEJMoa021933
34. Eriksson C, Kokkonen H, Johansson M, Hallmans G, Wadell G, Rantapää-Dahlqvist S. Autoantibodies predate the onset of systemic lupus erythematosus in northern Sweden. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R30. doi: 10.1186/ar3258
35. Chong BF, Tseng LC, Lee T, Vasquez R, Li QZ, Zhang S, et al. IgG and IgM autoantibody differences in discoid and systemic lupus patients. *J Invest Dermatol*. 2012;132(12):2770-2779. doi: 10.1038/jid.2012.207
36. Bhattacharya J, Pappas K, Toz B, Aranow C, Mackay M, Gregersen PK, et al. Serologic features of cohorts with variable genetic risk for systemic lupus erythematosus. *Mol Med*. 2018;24(1):24. doi: 10.1186/s10020-018-0019-4
37. Vilá LM, Mayor AM, Valentín AH, García-Soberal M, Vilá S. Clinical outcome and predictors of disease evolution in patients with incomplete lupus erythematosus. *Lupus*. 2000;9(2):110-115. doi: 10.1191/096120300678828073
38. Ståhl Hallengren C, Nived O, Sturfelt G. Outcome of incomplete systemic lupus erythematosus after 10 years. *Lupus*. 2004;13(2):85-88. doi: 10.1191/096120304lu477oa
39. Calvo-Alén J, Bastian HM, Straaton KV, Burgard SL, Mikhail IS, Alarcón GS. Identification of patient subsets among those presumptively diagnosed with, referred, and/or followed up for systemic lupus erythematosus at a large tertiary care center. *Arthritis Rheum*. 1995;38(10):1475-1484. doi: 10.1002/art.1780381014
40. Swaak AJ, van de Brink H, Smeenk RJ, Manger K, Kalden JR, Tosi S, et al.; Study group on incomplete SLE and SLE with disease duration longer than 10 years. Incomplete lupus erythematosus: results of a multicentre study under the supervision of the EULAR Standing Committee on International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(1):89-94. doi: 10.1093/rheumatology/40.1.89
41. Al Daabil M, Massarotti EM, Fine A, Tsao H, Ho P, Schur PH, et al. Development of SLE among “potential SLE” patients seen in consultation: long-term follow-up. *Int J Clin Pract*. 2014;68(12):1508-1513. doi: 10.1111/ijcp.12466
42. Mosca M, Costenbader KH, Johnson SR, Lorenzoni V, Sebastiani GD, Hoyer BF, et al. Brief report: How do patients with newly diagnosed systemic lupus erythematosus present? A multicenter cohort of early systemic lupus erythematosus to inform the development of new classification criteria. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(1):91-98. doi: 10.1002/art.40674
43. Young KA, Munroe ME, Guthridge JM, Kamen DL, Gilkensen GS, Harley JB, et al. Screening characteristics for enrichment of individuals at higher risk for transitioning to classified SLE. *Lupus*. 2019;28(5):597-606. doi: 10.1177/0961203319834675
44. Насонов ЕИ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):452-461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):452-461 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461
45. Rönnblom L, Leonard D. Interferon pathway in SLE: One key to unlocking the mystery of the disease. *Lupus Sci Med*. 2019;6(1):e000270. doi: 10.1136/lupus-2018-000270
46. Muskardin TLW, Niewold TB. Type I interferon in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(4):214-228. doi: 10.1038/nrrheum.2018.31
47. Li QZ, Zhou J, Lian Y, Zhang B, Branch VK, Carr-Johnson F, et al. Interferon signature gene expression is correlated with autoantibody profiles in patients with incomplete lupus syndromes. *Clin Exp Immunol*. 2010;159(3):281-291. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.04057.x
48. Lambers WM, de Leeuw K, Doornbos BD, Diercks GFH, Bootsma H, Westra J. Interferon score is increased in incomplete

- systemic lupus erythematosus and correlates with myxovirus-resistance protein A in blood and skin. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):260. doi: 10.1186/s13075-019-2034-4
49. Md Yusof MY, Psarras A, El-Sherbiny YM, Hensor EMA, Dutton K, Ul-Hassan S, et al. Prediction of autoimmune connective tissue disease in an at-risk cohort: prognostic value of a novel two-score system for interferon status. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(10):1432-1439. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213386
 50. Munroe ME, Lu R, Zhao YD, Fife DA, Robertson JM, Guthridge JM, et al. Altered type II interferon precedes autoantibody accrual and elevated type I interferon activity prior to systemic lupus erythematosus classification. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(11):2014-2021. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208140
 51. Eriksson C, Rantapää-Dahlqvist S. Cytokines in relation to autoantibodies before onset of symptoms for systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014;23:691-696. doi: 10.1177/0961203314523869
 52. Munroe ME, Young KA, Kamen DL, Guthridge JM, Niewold TB, Costenbader KH, et al. Discerning risk of disease transition in relatives of systemic lupus erythematosus patients utilizing soluble mediators and clinical features. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(3):630-642. doi: 10.1002/art.40004
 53. Hafiz W, Nori R, Bregasi A, Noamani B, Bonilla D. Fatigue severity in anti-nuclear antibody-positive individuals does not correlate with pro-inflammatory cytokine levels or predict imminent progression to symptomatic disease. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):223. doi: 10.1186/s13075-019-2013-9
 54. Lu R, Munroe ME, Guthridge JM, Bean KM, Fife DA, Chen H, et al. Dysregulation of innate and adaptive serum mediators precedes systemic lupus erythematosus classification and improves prognostic accuracy of autoantibodies. *J Autoimmun*. 2016;74:182-193. doi: 10.1016/j.jaut.2016.06.001
 55. Olsen NJ, Karp DR. Finding lupus in the ANA haystack. *Lupus Sci Med*. 2020;7(1):e000384. doi: 10.1136/lupus-2020-000384
 56. Liang E, Taylor M, McMahon M. Utility of the AVISE Connective Tissue Disease test in predicting lupus diagnosis and progression. *Lupus Sci Med*. 2020;7(1):e000345. doi: 10.1136/lupus-2019-000345
 57. Slight-Webb S, Smith M, Bylinska A, Macwana S, Guthridge C, Lu R, et al. Autoantibody-positive healthy individuals with lower lupus risk display a unique immune endotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(6):1419-1433. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.047
 58. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV): situation report, 19. 2020. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330988>.
 59. Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nat Med*. 2021;27:28-33. doi: 10.1038/s41591-020-01202-8
 60. Zhou T, Su TT, Mudianto T, Wang J. Immune asynchrony in COVID-19 pathogenesis and potential immunotherapies. *J Exp Med*. 2020;217(10):e20200674. doi: 10.1084/jem.20200674
 61. Weatherhead JE, Clark E, Vogel TP, Atmar RL, Kulkarni PA. Inflammatory syndromes associated with SARS-CoV-2 infection: dysregulation of the immune response across the age spectrum. *J Clin Invest*. 2020;130(12):6194-6197. doi: 10.1172/JCI145301
 62. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med*. 2020;383:2255-2273. doi: 10.1056/NEJMr2026131
 63. McGonagle D, Ramanathan AV, Bridgewood C. Immune cartography of macrophage activation syndrome in the COVID-19 era. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17:145-157. doi: 10.1038/s41584-020-00571-1
 64. Carter SJ, Tattersall RS, Ramanathan AV. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(1):5-17. doi: 10.1093/rheumatology/key006
 65. Danza A, Ruiz-Irastorza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus*. 2013;22(12):1286-1294. doi: 10.1177/0961203313493032
 66. Quaglia M, Merlotti G, De Andrea M, Borgogna C, Cantaluppi V. Viral infections and systemic lupus erythematosus: New players in an old story. *Viruses*. 2021;13(2):277. doi: 10.3390/v13020277
 67. Katsuyama E, Suarez-Fueyo A, Bradley SJ, Mizui M, Marin AV, Mulki L, et al. The CD38/NAD(SIRTUIN1)/EZH2 axis mitigates cytotoxic CD8 T cell function and identifies patients with SLE prone to infections. *Cell Rep*. 2020;30(1):112-123.e4. doi: 10.1016/j.celrep.2019.12.014
 68. Chen PM, Tsokos GC. T cell abnormalities in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus: An update. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(2):12. doi: 10.1007/s11926-020-00978-5
 69. Sawalha AH, Zhao M, Coit P, Lu Q. Epigenetic dysregulation of ACE2 and interferon-regulated genes might suggest increased COVID-19 susceptibility and severity in lupus patients. *Clin Immunol*. 2020;215:108410. doi: 10.1016/j.clim.2020.108410
 70. Spihlman AP, Gadi N, Wu SC, Moulton VR. COVID-19 and systemic lupus erythematosus: Focus on immune response and therapeutics. *Front Immunol*. 2020;11:589474. doi: 10.3389/fimmu.2020.589474
 71. Fernandez-Ruiz R, Paredes JL, Niewold TB. COVID-19 in patients with systemic lupus erythematosus: lessons learned from the inflammatory disease. *Transl Res*. 2020;S1931-5244(20)30302-9. doi: 10.1016/j.trsl.2020.12.007
 72. Gracia-Ramos AE, Saavedra-Salinas MÁ. Can the SARS-CoV-2 infection trigger systemic lupus erythematosus? A case-based review. *Rheumatol Int*. 2021;41:799-809. doi: 10.1007/s00296-021-04794-7
 73. Liu M, Gao Y, Zhang Y, Shi S, Chen Y, Tian J. The association between severe or dead COVID-19 and autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(3):e93-e95. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.065
 74. Peach E, Rutter M, Lanyon P, Grainge MJ, Hubbard R, Aston J, et al. Risk of death among people with rare autoimmune diseases compared to the general population in England during the 2020 COVID-19 pandemic. *Rheumatology*. 2020;60(4):1902-1909. doi: 10.1093/rheumatology/keaa855
 75. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, Lawson-Tovey S, Liew JW, Ljung L, et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2021;Jan 27:annrheumdis-2020-219498. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219498
 76. Avouac J, Drumez E, Hachulla E, Seror R, Georgin-Lavialle S, El Mahou S, et al.; FAI2R/SFR/SNFM/SOFREMIP/CR/IMIDIATE consortium and contributors. COVID-19 outcomes in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases treated with rituximab: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021;Mar 25. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00059-X
 77. Novelli L, Motta F, De Santis M, Ansari AA, Gershwin ME, Selmi C. The JANUS of chronic inflammatory and autoimmune diseases onset during COVID-19 – A systematic review of the literature. *J Autoimmunity*. 2021;117:102592.
 78. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):5-30. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):5-30 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-5-30
 79. Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, Thani AA, Almishal RO, Yassine HM. Viruses and autoimmunity: A review on the potential interaction and molecular mechanisms. *Viruses*. 2019;11(8):762. doi: 10.3390/v11080762
 80. Halpert G, Shoenfeld Y. SARS-CoV-2, the autoimmune virus. *Autoimmun Rev*. 2020;19(12):102695. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102695
 81. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Алекберова ЗС. Тромботическая микроангиопатия в ревматологии: связь тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):4-14. [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Alekberov ZS. Thrombotic microangiopathy in rheumatology: the relationship of thrombosis and autoimmunity. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2020;92(5):4-14 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.05.000697
 82. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Решетняк ТМ, Лиля АМ, Ананьева ЛП, Лисицина ТА, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):353-367. [Nasonov EL, Beketova TV, Reshetnyak TM,

- Lila AM, Ananieva LP, Lisitsyna TA, et al. 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
83. Merrill JT, Erkan D, Winakur J, James JA. 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
84. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, Ng LFP, Renia L, Remuzzi G. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(1):46-64. doi: 10.1038/s41581-020-00357-4
85. El Hasbani G, Taher AT, Jawad A, Uthman I. COVID-19, Antiphospholipid antibodies, and catastrophic antiphospholipid syndrome: A possible association? *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2020;13:1179544120978667. doi: 10.1177/1179544120978667
86. Zuo Y, Estes SK, Ali RA, Gandhi AA, Yalavarthi S, Shi H, et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med*. 2020;12(570):eabd3876. doi: 10.1126/scitranslmed.abd3876
87. Pascolini S, Vannini A, Deleonardi G, Ciordinik M, Sensoli A, Carletti I, et al. COVID-19 and immunological dysregulation: can autoantibodies be useful? *Clin Transl Sci*. 2020;10.1111/cts.12908. doi: 10.1111/cts.12908
88. Gazzaruso C, Carlo Stella N, Mariani G, Nai C, Coppola A, Naldani D, 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
89. Gomes C, Zuniga M, Crotty KA, Qian K, Lin LH, Argyropoulos KV, et al. Autoimmune anti-DNA antibodies predict disease severity in COVID-19 patients. *medRxiv*. 2021.01.04.20249054. doi: 10.1101/2021.01.04.20249054
90. Cheng AP, Cheng MP, Gu W, Lenz JS, Hsu E, Schurr E, et al. Cell-free DNA in blood reveals significant cell, tissue and organ specific injury and predicts COVID-19 severity. *medRxiv*. 2020.07.27.20163188. doi: 10.1101/2020.07.27.20163188
91. Fujii H, Tsuji T, Yuba T, Tanaka S, Suga Y, Matsuyama A, et al. High levels of anti-SSA/Ro antibodies in COVID-19 patients with severe respiratory failure: a case-based review: High levels of anti-SSA/Ro antibodies in COVID-19. *Clin Rheumatol*. 2020;39(11):3171-3175. doi: 10.1007/s10067-020-05359-y
92. Huang PI, Lin TC, Liu FC, Ho YJ, Lu JW, Lin TY. Positive anti-SSA/Ro antibody in a woman with SARS-CoV-2 infection using immunophenotyping: A case report. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(10):521. doi: 10.3390/medicina56100521
93. Moritz CP, Paul S, Stoevesandt O, Tholance Y, Camdessanché JP, Antoine JC. Autoantigenomics: Holistic characterization of auto-antigen repertoires for a better understanding of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2020;19(2):102450. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102450
94. Wang EY, Mao T, Klein J, Dai Y, Huck JD, Liu F, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *medRxiv*. 2020:2020.12.10.20247205. doi: 10.1101/2020.12.10.20247205
95. Maier C, Wong A, Woodhouse I, Schneider F, Kulpa D, Silvestri G. Broad auto-reactive IgM responses are common in critically ill COVID-19 patients. *Res Sq*. 2020:rs.3.rs-128348. doi: 10.21203/rs.3.rs-128348/v1
96. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Möller R, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell*. 2020;181(5):1036-1045.e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.026
97. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020;369(6504):718-724. doi: 10.1126/science.abc6027
98. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):eabd4570. doi: 10.1126/science.abd4570
99. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):eabd4585. doi: 10.1126/science.abd4585
100. Goncalves DG, Mezidi M, Bastard P, Perret M, Saker K, et al. Antibodies against type-I interferon: Detection and association with severe clinical outcome in COVID-19 patients. *medRxiv*. 2021.04.02.21253262. doi: 10.1101/2021.04.02.21253262
101. Combes AJ, Courau T, Kuhn NF, Hu KH, Ray A, Chen WS, et al. Global absence and targeting of protective immune states in severe COVID-19. *Nature*. 2021;591(7848):124-130. doi: 10.1038/s41586-021-03234-7
102. Howe HS, Leung BPL. Anti-cytokine autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Cells*. 2019;9(1):72. doi: 10.3390/cells9010072
103. Gupta S, Tatouli IP, Rosen LB, Hasni S, Alevizos I, Manna ZG, et al. Distinct functions of autoantibodies against interferon in systemic lupus erythematosus: A comprehensive analysis of anticytokine autoantibodies in common rheumatic diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(7):1677-1687. doi: 10.1002/art.39607
104. Gupta S, Nakabo S, Chu J, Hasni S, Kaplan MJ. Association between anti-interferon-alpha autoantibodies and COVID-19 in systemic lupus erythematosus. *medRxiv*. 2020;2020.10.29.20222000. doi: 10.1101/2020.10.29.20222000
105. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, et al.; TULIP-2 Trial Investigators. Trial of Anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2020;382(3):211-221. doi: 10.1056/NEJMoa1912196
106. Woodruff MC, Ramonell RP, Nguyen DC, Cashman KS, Saini AS, Haddad NS, et al. Extrafollicular B cell responses correlate with neutralizing antibodies and morbidity in COVID-19. *Nat Immunol*. 2020;21(12):1506-1516. doi: 10.1038/s41590-020-00814-z
107. Jenks SA, Cashman KS, Zumaquero E, Marigorta UM, Patel AV, Wang X, et al. Distinct effector B cells induced by unregulated toll-like receptor 7 contribute to pathogenic responses in systemic lupus erythematosus. *Immunity*. 2018;49(4):725-739.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2018.08.015. Erratum in: *Immunity*. 2020;52(1):203.
108. Jenks SA, Cashman KS, Woodruff MC, Lee FE, Sanz I. Extrafollicular responses in humans and SLE. *Immunol Rev*. 2019;288(1):136-148. doi: 10.1111/imr.12741
109. Chen Z, John Wherry E. T cell responses in patients with COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(9):529-536. doi: 10.1038/s41577-020-0402-6
110. Chen PM, Tsokos GC. T cell abnormalities in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus: An update. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(2):12. doi: 10.1007/s11926-020-00978-5
111. Farris AD, Guthridge JM. Overlapping B cell pathways in severe COVID-19 and lupus. *Nat Immunol*. 2020;21(12):1478-1480. doi: 10.1038/s41590-020-00822-z
112. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601-615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z
113. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 2021.01.27.21250617. doi: 10.1101/2021.01.27.21250617
114. Bhadelia N, Belkina AC, Olson A, Winters T, Urlick P, Lin N, et al. Distinct autoimmune antibody signatures between hospitalized acute COVID-19 patients, SARS-CoV-2 convalescent individuals, and unexposed pre-pandemic controls. *medRxiv*. 2021.01.21.21249176. doi: 10.1101/2021.01.21.21249176

Рекомендации Американской коллегии ревматологов (2020 г.) по ведению больных подагрой: что нового и что спорно

М.С. Елисеев

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, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Елисеев Максим Сергеевич,
elicmax@rambler.ru

Contacts: Maxim Eliseev,
elicmax@rambler.ru

Поступила 20.02.2021
Принята 16.03.2021

Сосуществование множества национальных и международных рекомендаций, посвященных лечению конкретного заболевания, в том числе подагры, полностью оправдано, так как позволяет учитывать региональные и этнические особенности проявлений болезни, что может быть важным при подборе терапии. Однако нередко это сопряжено с диссонансом в отношении решения ключевых вопросов, стоящих перед практикующим врачом. Публикация в 2020 г. обновленных рекомендаций Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) по ведению больных подагрой выявила разногласия как с некоторыми постулатами предыдущей версии, так и с другими подобными работами, например, с опубликованной в том же году рекомендациями Французской ассоциации ревматологов. Среди спорных положений новой версии рекомендаций ACR — унифицированный для всех пациентов целевой уровень мочевого кислоты, показания к проведению лекарственной терапии, выбор препарата у пациентов со сниженной функцией почек, профилактика приступов артрита при начале уратснижающей терапии. В статье обсуждены эти и другие спорные вопросы терапии подагры на основании анализа последних рекомендаций ACR.

Ключевые слова: подагра, мочевая кислота, уратснижающая терапия, фебуксостат, аллопуринол

Для цитирования: Елисеев МС. Рекомендации Американской коллегии ревматологов (2020 г.) по ведению больных подагрой: что нового и что спорно. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):129–133.

ACR MANAGEMENT GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF GOUT: WHAT'S NEW AND WHAT'S CONTROVERSIAL

Maksim S. Eliseev

The community of many national and international recommendations dedicated to the treatment of a specific disease, including gout, is fully justified, since it allows taking into account, for example, regional, ethnic characteristics of the manifestations of the disease, which can be important when choosing a therapy. However, this is often associated with dissonance regarding the solution of key issues facing the practitioner. The publication in 2020 of the updated American College of Rheumatology (ACR) guidelines for the management of gout revealed controversy with some of the previous version's postulates, as well as with other similar work, for example, with the guidelines published in the same year and the French Association of Rheumatology. Among the controversial provisions of the new version of the ACR recommendations are the unified target level of uric acid for all patients, indications for drug therapy, the choice of a drug in patients with reduced renal function, prevention of arthritis attacks when starting urate-lowering therapy. This article discusses these and other controversial issues in gout therapy based on an analysis of the latest ACR guidelines.

Key words: gout, uric acid, urate-lowering therapy, febuxostat, allopurinol

For citation: Eliseev MS. ACR management guidelines for the treatment of gout: What's new and what's controversial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):129–133 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-129-133

В 2020 г. был опубликован обновленный вариант рекомендаций Американской коллегии ревматологов (ACR) по ведению больных подагрой [1]. Учитывая, что предыдущая версия рекомендаций ACR была опубликована в 2012 г. [2, 3], а последняя редакция рекомендаций Европейской антиревматической лиги по лечению подагры — в 2016 г. [4], резонно предположить, что именно обновленные рекомендации ACR следует считать более современными по отношению к опубликованным ранее.

Цель новых рекомендаций — повлиять на удручающую статистику лечения подагры, так как, согласно популяционным данным, только 33% страдающих подагрой американцев получают уратснижающую терапию (УСТ), а целевой уровень мочевого кислоты (МК) сыворотки (<6,0 мг/дл (<360 мкмоль/л))

достигается лишь у 37,7% мужчин и 51,8% женщин, при том что сам факт приема уратснижающих препаратов шестикратно увеличивал эту вероятность [5].

Следует отметить безоговорочное следование авторов принципам доказательной медицины, что импонирует и крайне важно, однако не отменяет возможности дискуссии относительно некоторых положений рекомендаций. К особенностям можно отнести основанную на уровне доказательности градацию всех положений на «строгие», в случае, если имеется максимальная доказательная база, и «условные», в случае, если они основаны на экспертном мнении, не подкрепленном соответствующими исследованиями, а потенциальная польза от предлагаемой тактики спорна. В сравнении с предыдущей версией, состоящей, в отличие

от обновленной, не из одной, а из двух частей [2], новый вариант рекомендаций короче и проще, но при этом сформулирован менее конкретно, так как примерно половина положений отнесены к «условным».

Первое, что обращает на себя внимание, — расширение показаний к назначению УСТ. Ранее она рекомендовалась лишь пациентам с двумя и более приступами артрита в год, либо пациентам, имеющим приступ артрита в анамнезе и хроническую болезнь почек (ХБП) 2–5-й стадии, а также при наличии тофусов (как визуализируемых при осмотре, так и определяемых инструментально) или сопутствующей мочекаменной болезни (МКБ) [2]. Казалось бы, большая часть больных должны соответствовать этому требованию, однако проведенная спустя несколько лет популяционная работа по соответствию реальной картины рекомендациям показала, что в совокупности лишь 58,5% (то есть только 4,5 из 7,7 млн страдающих на тот момент подагрой жителей США) должны были быть идентифицированы как нуждающиеся в медикаментозной коррекции гиперурикемии [6]. Теперь строго рекомендуется назначение УСТ пациентам, перенесшим не менее двух приступов артрита в год (как и раньше), имеющим тофусы или рентгенологические признаки подагры независимо от наличия и частоты приступов артрита. К условным отнесены такие показания, как наличие в анамнезе более 1 приступа в целом или хотя бы 1 приступа артрита в сочетании с ХБП 3–5 степени, либо с МКБ, а также сывороточный уровень МК >9 мг/дл (540 мкмоль/л) [1]. Однако и этот перечень не кажется полным. С одной стороны, крайне редкие приступы не столь обременительны для больных подагрой, и наличие ремиссии заболевания как полное отсутствие приступов за год рассматривают лишь 56% из них [7], но следует помнить, что сам факт наличия приступов предопределяется накоплением в организме кристаллов уратов [8]. И именно это, а не частота приступов как таковая, может быть пагубным с точки зрения отдаленного прогноза, если рассматривать неконтролируемую подагру как независимый фактор риска общей и сердечно-сосудистой смерти и прогрессирования ХБП (независимо от стадии), тогда как медикаментозное поддержание сывороточного уровня МК ниже целевого (<360 мкмоль/л) нивелирует эти риски [9–12]. Положение о необходимости назначения УСТ сразу после установления диагноза подагры вполне обоснованно включено в недавние рекомендации Французской ассоциации ревматологов, авторы которых рассматривают подагру как независимый фактор риска преждевременной смерти [13].

Изменения коснулись и целевого уровня МК. В обновленных рекомендациях предлагается строгая стратегия приверженности принципу «лечения до достижения цели», подкрепленная новыми клиническими данными, которых не было в предыдущей версии. Этот подход полностью оправдан, однако вызывает удивление нивелирование различий в целевом уровне МК, которое предполагалось в версии 2012 г.: упоминалась возможность при необходимости рассмотреть в качестве цели терапии более низкий уровень МК (300 мкмоль/л), например, для пациентов с тофусной подагрой [2], тогда как в новом варианте унифицированный уровень МК <360 мкмоль/л был выбран, исходя из отсутствия достаточной доказательной базы, позволяющей отдать предпочтение более низкому уровню МК. Этот тезис также представляется сомнительным, так как даже 2-летнее поддержание

сывороточного уровня МК <360 мкмоль/л не всегда приводит к полному растворению кристаллов уратов и не является гарантией отсутствия приступов артрита, тогда как при уровне МК <300 мкмоль/л вероятность приступов минимальна [14–16]. Далее рассматриваются правила УСТ, также радикально изменившиеся. В качестве препарата первой линии терапии абсолютно всем пациентом предлагается аллопуринол, в том числе при сниженной функции почек [1], тогда как в версии 2012 г. было два препарата первой линии терапии — аллопуринол и фебуксостат, без указаний на какие-либо преимущества одного из них [2]. Причиной такого решения были результаты сравнительного проспективного исследования CARES, продемонстрировавшего преимущества аллопуринола перед фебуксостатом в отношении показателей сердечно-сосудистой и общей смертности [17]. И хотя CARES имело серьезные методологические недостатки, это послужило причиной принятия решения об ограничении применения фебуксостата и исключения его из числа препаратов первой линии терапии подагры [18, 19].

Более взвешенное решение, как представляется, было принято в рекомендациях Французской ассоциации ревматологов, согласно которым у пациентов с нормальной и близкой к нормальной функцией почек (значение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) >60 мл/мин/1,73 м²) следует использовать в качестве препарата первой линии терапии аллопуринол, как и в рекомендациях ACR, подбирая дозу путем постепенного титрования до достижения целевого уровня МК сыворотки [13]. В случае, если рСКФ = 30–60 мл/мин/1,73 м², использование аллопуринола должно быть осторожным, и в качестве альтернативы может рассматриваться фебуксостат, а при СКФ <30 мл/мин/1,73 м², по мнению авторов, необходимо избегать назначения аллопуринола и отдавать предпочтение фебуксостату, учитывая, что последний лишь частично выводится почками, сохраняя высокий профиль безопасности и эффективность даже у пациентов с тяжелой степенью ХБП [20, 21]. Можно предположить, что будет пересматриваться позиция и в отношении сердечно-сосудистой безопасности фебуксостата. В отличие от результатов CARES [17], по данным недавнего многоцентрового рандомизированного исследования FAST (The Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial), в ходе 6-летнего наблюдения за пациентами с подагрой, получавшими либо аллопуринол ($n=3065$), либо фебуксостат ($n=3063$), неблагоприятные события, связанные с сердечно-сосудистой системой, включая госпитализацию по поводу несмертельного инфаркта миокарда или положительного теста на биомаркер острого коронарного синдрома, несмертельный инсульт (независимо от того, привел он к госпитализации или нет или произошел во время госпитализации), а также смерть из-за сердечно-сосудистого события регистрировались в обеих группах с одинаковой частотой [22]. В любом случае, окончательный вывод о сердечно-сосудистой безопасности, в том числе, сравнительной, относительно отдельных уратснижающих препаратов делать преждевременно, учитывая немногочисленность и противоречивость имеющихся данных. Упомянутый в рекомендациях пробенецид, обладающий урикозурическим действием (ингибирование активности белка-транспортера URAT1), не рекомендуется назначать при наличии тяжелой и средней степени тяжести ХБП (3–5-я стадии), что вполне оправдано, принимая во внимание нарастание частоты нежелательных явлений

при использовании препарата у таких больных, а также их широкий спектр и значительную частоту в целом [23]. Предложение использовать пеглотиказу (препарат не зарегистрирован в РФ) только у наиболее тяжелых пациентов из тех, кто получал ранее без эффекта другие уратснижающие препараты или имеет противопоказания для их назначения, вызвало полемику [24]. Действительно, если исходить из позиции лечения только пациентов с частыми приступами и наличием тофусов, то у остальных болезнь в силу отсутствия адекватной терапии будет прогрессировать, причем при наличии возможности избежать этого. Подобный подход противоречит идее лечения подагры «до достижения цели», и с критиками этой позиции рекомендаций ACR следует согласиться.

Еще одним заслуживающим внимания изменением было расширение показаний к проведению генетического тестирования на HLA-B5801 перед началом приема аллопуринола. В версии 2012 г. такое исследование предлагалось назначать только лицам ханьского китайского или тайского, а также корейского происхождения с 3-й или более тяжелой стадией ХБП; в новой редакции это все пациенты юго-восточного азиатского или афроамериканского происхождения. Для Российской Федерации (РФ) этнический состав отличен, однако распространенность носительства HLA-B5801 и реальная частота тяжелых кожных реакций на аллопуринол в нашей стране не известна. Можно предположить, что в ряде регионов РФ с определенным этническим составом внедрение тестирования на HLA-B5801 может быть рациональным.

Следующие изменения касаются частоты коррекции дозы аллопуринола для достижения целевого уровня МК и носят «косметический» характер. В обновленных рекомендациях предложены сроки «от нескольких недель до нескольких месяцев, но не лет» [1]; в старой версии указаны четкие лимиты титрования: повышение дозы должно осуществляться каждые 2–5 недель [2]. Более конкретным, таким образом, является вариант рекомендаций 2012 г. В новой версии предлагается также титровать дозу аллопуринола со 100 мг/сут. для всех пациентов и с меньшей (не уточняется) — для пациентов с ХБП 3–5-й стадии; альтернативой для этой группы пациентов является назначение фебуксостата в дозе ≤ 40 мг/сут. Уточнения относительно стартовой дозы фебуксостата не лишены смысла, так как, во-первых, в ряде случаев достичь целевого уровня МК сыворотки можно при использовании низких доз, во-вторых, титрование дозы может привести к уменьшению частоты приступов артрита, тем более что при существенно сниженной СКФ профилактическое применение НПВП и колхицина с этой целью может быть затруднительным [25, 26].

В рекомендациях ACR 2020 г. появилось упоминание асимптоматической гиперурикемии, которая определяется как сывороточный уровень МК $\geq 6,8$ мг/дл без приступов подагрического артрита и подкожных тофусов, однако лекарственная терапия данного состояния признана нерациональной, причем независимо от наличия или отсутствия выявленных кристаллов моноурата натрия. Предполагается, что данные проспективных исследований с использованием ультразвукового тестирования на наличие отложений кристаллов уратов или двухэнергетической компьютерной томографии позволят определить, насколько бессимптомное формирование кристаллов МК может повлиять на риск развития подагры и сопутствующих ей расстройств.

Обобщенными стали и рекомендации по длительности профилактической терапии, которую предлагается проводить на протяжении 3–6 месяцев, но не менее 3 месяцев [1]. Логично, что у пациентов с тяжелой тофусной подагрой ожидать приступов артрита при назначении УСТ можно с большей вероятностью, чем у пациентов с исходно редкими обострениями артрита, однако предикторы приступов изучены пока недостаточно, и унифицированное применение тактики превентивного приема противовоспалительных препаратов на протяжении именно 6 месяцев не менее обосновано [4, 13]. С другой стороны, не вызывает сомнения включение в перечень возможных способов профилактики приступов нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикоидов (ГК). Если же использовать для профилактики приступов только низкие дозы колхицина, как предлагают рекомендации Французской ассоциации ревматологов [13], то значительная часть пациентов в силу наличия плохой переносимости или противопоказаний не смогут его принимать [27]. При этом низкие дозы НПВП и ГК могут быть альтернативой колхицину, в том числе когда его использование невозможно [28, 29]. Также в последней версии рекомендаций ACR оговорена возможность профилактического применения канакиномаба, что важно, так как до этого данное показание упоминалось только в российских национальных рекомендациях по диагностике и лечению подагры [30]. Как и в отечественных рекомендациях, применение канакиномаба регламентируется наличием абсолютных противопоказаний к применению и/или неэффективностью НПВП и колхицина для профилактики приступов артрита в первые месяцы УСТ. Эффективность подобной терапии была показана в нескольких посмаркетинговых исследованиях [31, 32].

Из обновленной версии рекомендаций ACR исчезли упоминания о конкретных оптимальных сроках начала симптоматической терапии острых приступов артрита. Вместо предлагавшихся в рекомендациях 2012 г. 24 часов от начала приступа «в идеале» (а колхицин — обязательно в течение 36 часов), в обновленной версии предлагается концепция «как можно раньше» (принцип «лекарство в кармане»). Перечень препаратов для купирования приступов артрита остался без изменений (колхицин, НПВП и ГК в качестве препаратов первой линии терапии).

Принципиальные изменения в обновленных рекомендациях ACR появились в отношении образа жизни и диеты. Отличительным моментом здесь является условность рекомендаций, хотя ранее оптимизации пищевого рациона всегда отводилось ключевое место в лечении подагры. Итак, рекомендуется, но во всех случаях условно, ограничение приема алкоголя, потребления пуриносодержащих продуктов и кукурузного сиропа с высоким содержанием фруктозы, а также использование программ для похудения (без конкретизации) [1]. Авторы считают, что изменения в диете, вероятно, приведут лишь к небольшому изменению концентрации сывороточного уровня МК, а также к возможной стигматизации пациентов из-за чувства вины, связанного с отождествлением своей болезни исключительно с нарушениями питания, избыточным весом и потреблением алкоголя. Это можно оспорить, так как помимо позитивного, пусть и незначительного влияния на уровень урикемии, отдельные продукты питания и алкоголь — доказанные факторы риска обострений подагрического артрита [33, 34], а снижение веса

способствует не только снижению уровня МК сыворотки, но и уменьшению частоты приступов артрита в отдаленной перспективе [35, 36]. Следует, однако, согласиться с тем, что потребление добавок, содержащих витамин С, не рекомендуется условно, так как влияние витамина С на суточный уровень МК слишком незначительно [37].

Таким образом, при очевидных преимуществах, прежде всего в расширении показаний к УСТ и конкретизации ее места, перечисленные спорные, неоднозначные решения не позволяют безапелляционно принимать

обновленные рекомендации ACR за руководство к действию и адаптировать их для использования в РФ.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):744-760. doi: 10.1002/acr.24180
- Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res*. 2012;64(10):1431-1446. doi: 10.1002/acr.21772
- Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae S, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: Therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res*. 2012;64(10):1447-1461. doi: 10.1002/acr.21773
- Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
- Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, Pillinger MH, Choi HK. Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the United States and decadal trends: the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2016. *Arthritis Rheum*. 2019;71(6):991-999. doi: 10.1002/art.40807
- Juraschek SP, Kovell LC, Miller ER, Gelber AC. Gout, urate-lowering therapy, and uric acid levels among adults in the United States. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(4):588-592. doi: 10.1002/acr.22469
- Taylor W, Dalbeth N, Saag KG, Singh JA, Rahn EJ, Mudano AS, et al. Flare rate thresholds for patient assessment of disease activity states in gout. *J Rheumatol*. 2021;48(2):293-298. doi: 10.3899/jrheum.191242
- Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med*. 2017;15:123. doi: 10.1186/s12916-017-0890-9
- Perez-Ruiz F, Martinez-Indart L, Carmona L, Herrero-Beites AM, Pijoan JJ, Krishnan E. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:177-182. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202421
- Елисеев МС. Хроническая болезнь почек: роль гиперурикемии и возможности уратснижающей терапии. *Современная ревматология*. 2018;12(1):60-65. [Eliseev MS. Chronic kidney disease: The role of hyperuricemia and the possibility of urate-lowering therapy. *Sovremennaya revmatologia = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(1):60-65 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-1-60-65
- Pagidipati NJ, Clare RM, Keenan RT, Chiswell K, Roe MT, Hess CN. Association of gout with long-term cardiovascular outcomes among patients with obstructive coronary artery disease. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e009328. doi: 10.1161/JAHA.118.009328
- Pérez Ruiz F, Richette P, Stack AG, Karra Gurunath R, García de Yébenes MJ, Carmona L. Failure to reach uric acid target of <0.36 mmol/L in hyperuricaemia of gout is associated with elevated total and cardiovascular mortality. *RMD Open*. 2019;5(2):e001015. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001015
- Pascart T, Latourte A, Flipo RM, Chalès G, Coblenz-Baumann L, Cohen-Solal A, et al. 2020 recommendations from the French Society of Rheumatology for the management of gout: Urate-lowering therapy. *Joint Bone Spine*. 2020;87(5):395-404. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.05.002
- Dalbeth N, Billington K, Doyle A, Frampton C, Tan P, Aati O, et al. Effects of allopurinol dose escalation on bone erosion and urate volume in gout: A dual-energy computed tomography imaging study within a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:1739-1746. doi: 10.1002/art.40929
- Ellmann H, Bayat S, Araujo E, Manger B, Kleyer A, Cavallaro A, et al. Effects of conventional uric acid-lowering therapy on monosodium urate crystal deposits. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(1):150-156. doi: 10.1002/art.41063
- Doherty M, Jenkins W, Richardson H, Sarmanova A, Abhishek A, Ashton D, et al. Efficacy and cost-effectiveness of nurse-led care involving education and engagement of patients and a treat-to-target urate-lowering strategy versus usual care for gout: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2018;392:1403-1412. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32158-5
- White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1200-1210. doi: 10.1056/NEJMoa1710895
- Елисеев МС. Сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата. Анализ исследования CARES. *Современная ревматология*. 2018;12(4):42-46. [Eliseev MS. Cardiovascular safety of febuxostat. Analysis of the CARES study. *Sovremennaya revmatologia = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):42-46 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-42-46
- U.S. Food and Drug Administration. Safety alerts for human medical products. URL: <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm584702.htm>
- Juge PA, Truchetet ME, Pillebout E, Ottaviani S, Vigneau C, Loustau C, et al. Efficacy and safety of febuxostat in 73 gouty patients with stage 4/5 chronic kidney disease: A retrospective study of 10 centers. *Joint Bone Spine*. 2017;84(5):595-598. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.020
- Kim SH, Lee SY, Kim JM, Son CN. Renal safety and urate-lowering efficacy of febuxostat in gout patients with stage 4-5 chronic kidney disease not yet on dialysis. *Korean J Intern Med*. 2020;35(4):998-1003. doi: 10.3904/kjim.2018.423
- Mackenzie IS, Ford I, Nuki G, Hallas J, Hawkey CJ, Webster J, et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): A multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020;396(10264):1745-1757. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32234-0
- Boger WP, Strickland SC. PROBENECID (BENEMID): Its uses and side-effects in 2,502 patients. *AMA Arch Intern Med*. 1955;95:83-92. doi: 10.1001/archinte.1955.00250070099012
- Lipsky PE, Edwards NL, Fields TR, Keenan RT, Mandell BF, Schlesinger N. Response to the 2020 American College of Rheumatology Guideline for the management of gout: Comment on the article by FitzGerald et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(10):1506-1507. doi: 10.1002/acr.24379

25. Yamanaka H, Tamaki S, Ide Y, Kim H, Inoue K, Sugimoto M, et al. Stepwise dose increase of febuxostat is comparable with colchicine prophylaxis for the prevention of gout flares during the initial phase of urate-lowering therapy: Results from FORTUNE-1, a prospective, multicentre randomised study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):270-276. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211574
26. Чикина МН, Ильиных ЕВ, Елисеев МС. Приверженность уратснижающей терапии при соблюдении национальных рекомендаций по ведению пациентов с подагрой (предварительные данные). *Современная ревматология*. 2020;14(4):70-75. [Chikina MN, Ilyinykh EV, Eliseev MS. Adherence to urate-lowering therapy while following the national guidelines for the management of patients with gout (preliminary evidence). *Sovremennaya revmatologia = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):70-75 (In Russ.)] doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-70-75
27. Чикина МН, Елисеев МС, Желябина О.В. Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные). *Современная ревматология*. 2020;14(2):97-103. [Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Practical application of national clinical guidelines for the management of gout (preliminary data). *Sovremennaya revmatologia = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):97-103 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-97-103
28. Yu J, Qiu Q, Liang L, Yang X, Xu H. Prophylaxis of acute flares when initiating febuxostat for chronic gouty arthritis in a real-world clinical setting. *Mod Rheumatol*. 2018;28(2):339-344. doi: 10.1080/14397595.2017.1318467
29. Chikina MN, Eliseev MS. Comparison of efficacy and safety of different anti-inflammatory drugs at initiation of urate-lowering therapy in patients with gout (preliminary data). *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):1757. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.5164
30. Ассоциация ревматологов России. Подагра. Клинические рекомендации. 2018. [Association of Rheumatologists of Russia. Gout. Clinical guidelines. 2018 (In Russ.)]. URL: http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/251_1 (Дата доступа: 01.02.2021)
31. Solomon DH, Glynn RJ, MacFadyen JG, Libby P, Thuren T, Everett BM, et al. Relationship of interleukin-1 β blockade with incident gout and serum uric acid levels: exploratory analysis of a randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 2018;169(8):535-542. doi: 10.7326/M18-1167
32. Елисеев МС, Желябина ОВ, Мукагова МВ, Насонов ЕЛ. Клинический опыт применения блокатора интерлейкина 1 β канакинумаба у больных хронической тофусной подагрой: купирование артрита и профилактика обострений при назначении аллопуринола. *Современная ревматология*. 2015;9(2):16-22. [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Mukagova MV, Nasonov EL. Clinical experience with the interleukin-1 β blocker canakinumab in patients with chronic tophaceous gout: abolishment of arthritis and prevention of exacerbations when allopurinol is used. *Sovremennaya revmatologia = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(2):16-22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-2-16-22
33. Flynn TJ, Cadzow M, Dalbeth N, Jones PB, Stamp LK, Hindmarsh JH, et al. Positive association of tomato consumption with serum urate: support for tomato consumption as an anecdotal trigger of gout flares. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:196. doi: 10.1186/s12891-015-0661-8
34. Zhang Y, Chen C, Choi H, Chaisson C, Hunter D, Niu J, et al. Purine-rich foods intake and recurrent gout attacks. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(9):1448-1453. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201215
35. Nguyen UD, Zhang Y, Louie-Gao Q, Niu J, Felson DT, LaValley MP, et al. Obesity paradox in recurrent attacks of gout in observational studies: Clarification and remedy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(4):561-566. doi: 10.1002/acr.22954
36. Romero-Talamás H, Daigle CR, Aminian A, Corcelles R, Brethauer SA, Schauer PR. The effect of bariatric surgery on gout: A comparative study. *Surg Obes Relat Dis*. 2014;10(6):1161-1165. doi: 10.1016/j.soard.2014.02.025
37. Juraschek SP, Miller ER III, Gelber AC. Effect of oral vitamin C supplementation on serum uric acid: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:1295-1306. doi: 10.1002/acr.20519

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

Влияние терапии тофацитинибом на динамику активного сакроилиита у больных псориазическим артритом

Е.Е. Губарь, Ю.Л. Корсакова, Е.Ю. Логинова, А.В. Смирнов, С.И. Глухова, Т.В. Коротаева

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, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Губарь Елена Ефимовна, gubarelena@yandex.ru

Contacts: Elena Gubar, gubarelena@yandex.ru

Поступила 15.12.2020
Принята 16.03.2021

Цель исследования: изучить влияние таргетного синтетического базисного противовоспалительного препарата тофацитиниба (ТОФА, Яквинус®) на динамику активного сакроилиита (СИ) по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) у больных псориазическим артритом.

Материал и методы. В исследование включен 41 больной псориазическим артритом, диагноз соответствовал критериям CASPAR. 40 пациентам проводилась МРТ крестцово-подвздошных суставов. Активный сакроилиит при МРТ (МРТ-СИ) диагностировался в режиме STIR при выявлении отека костного мозга (ОКМ) как минимум на двух последовательных срезах или при наличии 2 и более зон ОКМ на одном срезе. Всем больным, включенным в исследование, назначался ТОФА в таблетках по 5 мг два раза в сутки с возможным увеличением дозы после 12 недель терапии до 10 мг два раза в сутки. В конце исследования, через 24 недели после начала лечения ТОФА, 35 больным повторно была проведена МРТ крестцово-подвздошных суставов. **Результаты.** Исходно МРТ-СИ был выявлен у 14 из 40 (35%) пациентов: у 9 – двусторонний, у 5 – односторонний. После 24 недель терапии ТОФА активный СИ был обнаружен у 4 из 35 (11,4%) обследованных больных: у 1 пациента с исходным двусторонним поражением, у 2 – с односторонним; у 1 пациента, исходно не имевшего МРТ-СИ, он развился впервые. Уменьшение числа больных с активным сакроилиитом статистически значимо ($p=0,017$). До назначения ТОФА МРТ-СИ (остеит) выявлен в 23 из 80 (28,8%) крестцово-подвздошных суставах, через 24 недели – в 5 из 70 (7,1%; $p=0,001$). На фоне лечения отмечалось существенное снижение активности спондилита, и через 24 недели медианы индексов BASDAI и ASDAS-CPB уменьшились с 6,0 [4,2; 7,0] до 1,4 [0,6; 3,2] и с 3,8 [2,8; 4,4] до 1,5 [1,0; 2,1] соответственно ($p=0,001$ для обоих сравнений). При этом значимо уменьшилось число пациентов с высокой активностью спондилита. До начала терапии ТОФА высокая активность по BASDAI наблюдалась у 90,2%, низкая – у 9,8% больных; к концу исследования – у 13,5% и 86,5% соответственно ($p=0,001$). По индексу ASDAS-CPB очень высокая активность спондилита исходно выявлена у 61%, высокая – у 29,2%, низкая – у 9,8% пациентов. Через 24 недели очень высокой активности по ASDAS-CPB выявлено не было ($p=0,001$), высокая активность отмечалась у 23,1%, умеренная и низкая – у 30,7% и 46,2% больных соответственно ($p=0,001$ для обоих сравнений). У больных с МРТ-СИ по сравнению с группой без МРТ-СИ исходно было статистически значимо большее число пальцев с дактилитом – 2 [0; 4] и 0 [0; 2] ($p=0,04$), а также более высокая СОЭ – 47 [26; 76] и 20 [6; 37] мм/ч соответственно ($p=0,02$). К концу исследования эти различия нивелировались, медиана числа пальцев с дактилитом составляла 0 [0; 0] и 0 [0; 0] ($p=0,48$), СОЭ – 12 [6; 16] и 8 [6; 16] мм/ч соответственно ($p=0,78$).

Выводы. ТОФА оказывает значимое влияние на динамику активного МРТ-СИ у больных аксиальным псориазическим артритом и является эффективным препаратом для лечения пациентов с высокой активностью спондилита. ТОФА эффективен у пациентов с МРТ-СИ, имеющих дактилиты и высокие значения СОЭ.

Ключевые слова: тофацитиниб, сакроилиит при МРТ, аксиальный псориазический артрит

Для цитирования: Губарь ЕЕ, Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ, Смирнов АВ, Глухова СИ, Коротаева ТВ.

Влияние терапии тофацитинибом на динамику активного сакроилиита у больных псориазическим артритом.

Научно-практическая ревматология. 2021;59(2):134–140.

EFFECT OF TOFACITINIB TREATMENT ON ACTIVE MRI SACROILIITIS IN PSORIATIC ARTHRITIS PATIENTS

Elena E. Gubar, Yulia L. Korsakova, Elena Yu. Loginova, Alexander V. Smirnov, Svetlana I. Glukhova, Tatiana V. Korotaeva

Axial involvement in psoriatic arthritis is quite common. There is no data on the use of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in psoriatic arthritis patients with axial involvement, nor is there any data on its effect on active MRI sacroiliitis.

The aim of the study was to assess the effect of tofacitinib therapy on the dynamics of active MRI sacroiliitis in psoriatic arthritis patients.

Materials and methods. 41 patients with active psoriatic arthritis fulfilling the CASPAR criteria were included. Median age was 41.0 [34; 50] years old, median disease duration was 6.0 [3; 10] years. Apart from a standard clinical examination, 40 patients underwent sacroiliac joint MRI on scanner Siemens General Electric 1.5 TESLA. Bone marrow edema on MRI (STIR) with one lesion on two consecutive slices or at least two lesions on a single slice, was considered active MRI sacroiliitis. Tofacitinib was given in 5 mg tablets twice a day with a possible dose increase up to 10 mg twice a day after 12 weeks of therapy. At the end of study, over a period of 24 weeks, sacroiliac joint MRI examination was repeated in 35 patients.

Results. Prior to tofacitinib therapy, active MRI sacroiliitis was detected in 14 of 40 (35%) patients: bilateral – in 9 patients, unilateral – in 5 patients. At the end of 24 weeks therapy, active MRI sacroiliitis was detected in 4 of 35 (11.4%) patients observed: in 1 patient with baseline bilateral MRI sacroiliitis and in 2 patients with unilateral MRI sacroiliitis. 1 patient showed negative dynamics, that is, development of active MRI sacroiliitis (absent at baseline). The decrease in number of active MRI sacroiliitis patients is statistically significant ($p=0.017$). At baseline, inflammatory changes were detected in 23 of 80 (28.8%) sacroiliac joints, after 24 weeks of therapy they were found

in 5 of 70 (7.1%; $p=0.001$) sacroiliac joints observed. During the treatment period, there was a significant decrease in the initially high activity of spondylitis. After 24 weeks of treatment, median BASDAI decreased from 6.0 [4.2; 7.0] to 1.4 [0.6; 3.2], median ASDAS-CRP from 3.8 [2.8; 4.4] to 1.5 [1.0; 2.1] ($p=0.001$ for both comparisons). Prior to tofacitinib therapy, high activity according to BASDAI was observed in 90.2% of patients, low activity – in 9.8%; at the end of study – in 13.5% and 86.5% of patients, respectively ($p=0.001$). At baseline, very high activity by ASDAS-CRP was detected in 61% of patients, high activity – in 29.2%, low activity – in 9.8% of patients. At the end of study there weren't any patients with very high activity by ASDAS-CRP ($p=0.001$), high activity remained in 23.1%, moderate and low activity – in 30.7% and 46.2% of patients, respectively ($p=0.001$ for both comparisons).

Significant differences between baseline symptoms in patients with MRI sacroiliitis and without it were defined by number of digits with dactylitis – 2 [0; 4] and 0 [0; 2] ($p=0.04$) and by ESR values – 47 [26; 76] and 20 [6; 37] mm/h ($p=0.02$). These parameters were higher in MRI sacroiliitis subgroup. By the end of study, these differences leveled out: the number of digits with dactylitis decreased to 0 [0; 0] and 0 [0; 0] ($p=0.48$), ESR – to 12 [6; 16] and 8 [6; 16] mm/h, respectively ($p=0.78$).

Conclusion. Tofacitinib therapy shows high efficacy in reducing active MRI sacroiliitis and decreasing activity of axial involvement in psoriatic arthritis patients. The use of tofacitinib in patients with active MRI sacroiliitis as well as dactylitis and increased ESR levels demonstrated its high efficacy.

Key words: tofacitinib, MRI sacroiliitis, axial psoriatic arthritis

For citation: Gubar EE, Korsakova YuL, Loginova EYu, Smirnov AV, Glukhova SI, Korotaeva TV. Effect of tofacitinib treatment on active MRI sacroiliitis in psoriatic arthritis patients. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):134–140 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-134-140

Псориатический артрит (ПсА) – это хроническое иммуновоспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы спондилоартритов (СпА), ассоциированное с псориазом [1]. Частота поражения осевого скелета при ПсА колеблется от 25 до 70% [2]. По нашим данным, такие изменения встречаются более чем у половины пациентов [3]. Необходимо отметить, что наличие аксиального поражения имеет важное значение для выбора терапии [4]. Пациентам с активным ПсА и спондилитом в случае неэффективности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) рекомендовано назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [5]. Однако, по данным шведского регистра, через 5 лет после назначения ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО- α) больным анкилозирующим спондилитом (АС) у трети из них развивалась резистентность к терапии [6]. При использовании ингибитора интерлейкина (ИЛ) 17, секукинумаба, для лечения ПсА и АС в реальной клинической практике около четверти пациентов получали его менее 1 года. Отмена препарата была связана в основном с его недостаточной эффективностью [7].

В настоящее время для лечения ПсА все шире стали применяться таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП) – ингибиторы Янус-киназы (ЯК) [8]. Тофацитиниб (ТОФА, Яквинус) – первый пероральный селективный ингибитор семейства ЯК – преимущественно ингибирует передачу сигналов через молекулы JAK1 и JAK3, в меньшей степени – через JAK2 [9]. В рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях (РПКИ) по применению ТОФА при ПсА была продемонстрирована его эффективность в отношении артрита, энтезита, дактилита и псориаза [9, 10] у пациентов, резистентных к БПВП и к ингибиторам ФНО- α . Данные единичных наблюдательных исследований о влиянии ингибиторов ЯК на спондилит противоречивы [11]. Следует отметить, что ни в нашей стране, ни за рубежом не изучалось влияние ТОФА на динамику активного сакроилиита (СИ) у больных ПсА по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Цель исследования – оценить влияние терапии тсБПВП ТОФА (Яквинус®) на динамику активного СИ по данным МРТ (МРТ-СИ) у больных ПсА; определить место ТОФА в комплексной терапии больных активным ПсА и спондилитом.

Материал и методы

В открытое проспективное исследование был включен 41 пациент (24 мужчины и 17 женщин) в возрасте ≥ 18 лет, с диагнозом ПсА, соответствующим критериям CASPAR (2006). Пациенты наблюдались в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с марта 2018 по май 2019 г. и подписали информированное согласие на участие в исследовании. Включались больные с умеренной или высокой активностью ПсА по индексу DAPSA (Disease Activity Index for PsA) [12], с недостаточной эффективностью или плохой переносимостью предшествующего лечения синтетическими БПВП и/или ГИБП.

Медиана (Ме) возраста больных составила 41 [34; 50] год, длительности ПсА – 6 [3; 10] лет. Всем больным проводилось стандартное ревматологическое обследование. Определяли число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС) и позвоночные индексы. Активность периферического артрита оценивалась по индексу DAPSA. Значения DAPSA >28 соответствовали высокой, от 15 до 28 – умеренной, от 5 до 14 – низкой активности, от 0 до 4 – ремиссии. На момент включения в исследование большинство пациентов имели высокую активность ПсА. Ме DAPSA составила 46,2 [35,8; 55,4] балла. Пациенты с болями в спине/шее или с ограничением подвижности позвоночника специально в исследование не отбирались. Активность спондилита оценивалась по индексам BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score). Значения BASDAI ≥ 4 баллов соответствовали высокой, <4 баллов – низкой активности. ASDAS $>3,5$ балла соответствовал очень высокой, $2,1 \leq \text{ASDAS} \leq 3,5$ – высокой, $1,3 \leq \text{ASDAS} < 2,1$ – умеренной, ASDAS $< 1,3$ балла – низкой активности. У 27 (67,5%) пациентов наблюдались энтезис различной локализации, у 22 – дактилит. Ме индекса LEI (Leeds Enthesitis Index [13]) составила 1 [0; 2] балл, Ме числа пальцев с дактилитом – 1 [0; 2], Ме процента поражения кожи псориазом – BSA (Body Surface Area) – 3 [1; 11,5]%. При этом у 9 пациентов наблюдался распространенный псориаз с BSA $\geq 10\%$. При BSA $\geq 3\%$ рассчитывали PASI (Psoriasis Area Severity Index) [14]; Ме PASI составила 14,5 [7; 23,8]. Псориатическое поражение ногтей отмечалось у большинства ($n=33$ (82,5%)) пациентов. У пациентов, включенных в исследование, наблюдались высокие острофазовые показатели воспаления: Ме СОЭ составила 27 [11; 51] мм/час, Ме С-реактивного белка

(СРБ) — 20,9 [4,9; 31,3] мг/л. Оценка интенсивности боли (ОБ), общая оценка активности заболевания пациентом (ООЗП) и общая оценка активности заболевания врачом (ООЗВ) проводились с использованием 100 мм визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Следует отметить высокие значения ООЗП и ОБ: их медианы составили 68,5 [50; 79,5] мм и 64 [50; 75] мм соответственно.

Всем больным, включенным в исследование, назначался ТОФА в таблетках (Яквинус®) по 5 мг два раза в сутки, с возможным увеличением дозы после 12 недель терапии до 10 мг два раза в сутки. 11 пациентам доза ТОФА была увеличена. Наблюдение продолжалось 24 недели. Почти все пациенты получали комбинированную терапию: 32 пациента принимали ТОФА с метотрексатом (МТ) по 7,5–20 мг в неделю, 4 пациента — ТОФА с сульфасалазином по 2,0 г в сутки, 2 пациента — ТОФА с лефлуномидом по 20 мг в сутки. Для оценки эффективности лечения определяли количество больных, достигших ремиссии/низкой активности ПсА по индексам DAPSA, BASDAI, ASDAS-СРБ. Вопросы эффективности и безопасности терапии ТОФА у данной группы больных ПсА подробно обсуждаются в работе Е. Ю. Логиновой и соавт. [11].

Исходно и через 24 недели проводилась МРТ крестцово-подвздошных суставов (КПС) на аппарате Siemens General Electric 1.5 TESLA. Активный МРТ-СИ диагностировался при выявлении в режиме STIR отека костного мозга (ОКМ) как минимум на двух последовательных срезах или при наличии 2 и более зон ОКМ на одном срезе [15]. Результаты МРТ оценивались двумя независимыми экспертами (рентгенологом и ревматологом). МРТ до назначения ТОФА проведена 40 больным, после 24 недель терапии — 35. Всем больным, у которых исходно был выявлен активный МРТ-СИ, выполнена повторная МРТ через 24 недели.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализов. Для оценки связи между параметрами применялся корреляционный анализ по Спирмену. Результаты представлены в виде медианы (Ме) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На момент включения в исследование МРТ-СИ был выявлен у 14 из 40 (35%) пациентов: у 9 — двусторонний, у 5 — односторонний. Через 24 недели после начала терапии ТОФА активный МРТ-СИ был обнаружен у 4 из 35 (11,4%) обследованных больных: у 1 пациента — с исходным двусторонним поражением, у 2 — с односторонним; у 1 пациента, исходно не имевшего признаков поражения КПС, наблюдалось развитие активного МРТ-СИ. Уменьшение числа пациентов с активным СИ статистически значимо ($p=0,017$). До начала применения ТОФА ОКМ (остеит) по данным МРТ выявлен в 23 из 80 (28,8%) КПС, через 24 недели терапии — в 5 из 70 (7,1%) ($p=0,001$).

В связи с малочисленностью групп анализ динамики активного МРТ-СИ в зависимости от дозы ТОФА не проводился. Четверым больным с исходно активным МРТ-СИ доза ТОФА через 12 недель была повышена: у двоих СИ был купирован, а у двоих — нет. Пациенту, у которого МРТ-СИ

через 24 недели был выявлен впервые, дозу ТОФА не повышали.

У большинства пациентов, включенных в настоящее исследование, исходно отмечалась высокая активность спондилита по BASDAI и ASDAS-СРБ. Через 24 недели выявлено ее статистически значимое снижение. При этом Ме индексов уменьшилась с 6,0 [4,2; 7,0] до 1,4 [0,6; 3,2] балла и с 3,8 [2,8; 4,4] до 1,5 [1,0; 2,1] балла соответственно ($p=0,001$ для обоих сравнений). К 24-й неделе наблюдалось статистически значимое уменьшение количества пациентов с высокой активностью спондилита по BASDAI с 90,2% до 13,5% ($p=0,001$) и увеличение числа больных с низкой активностью с 9,8% до 86,5% ($p=0,001$). По индексу ASDAS-СРБ очень высокая активность спондилита исходно выявлена у 61%, высокая — у 29,2%, низкая — у 9,8% пациентов. Через 24 недели очень высокой активности по ASDAS-СРБ выявлено не было ($p=0,001$), высокая активность сохранялась у 23,1%, умеренная и низкая — у 30,7% и 46,2% больных соответственно ($p=0,001$ для обоих сравнений) (рис. 1).

Пациенты, у которых к концу исследования сохранялся активный МРТ-СИ ($n=3$), а также больной, у которого он развился впервые, по основным клиническим характеристикам не отличались от больных, у которых МРТ-СИ был купирован. Исходно у всех четырех больных наблюдались высокая активность периферического артрита по DAPSA и спондилита по BASDAI, высокая и очень высокая активность спондилита по ASDAS-СРБ. Через 24 недели после начала лечения ТОФА высокой активности спондилита и периферического артрита у этих пациентов не отмечалось; у всех была достигнута низкая активность по BASDAI, у двоих сохранялась умеренная активность по индексам ASDAS-СРБ и DAPSA.

Исходно у пациентов с МРТ-СИ было статистически значимо большее число пальцев с дактилитом и выше значения СОЭ, чем при отсутствии воспалительных изменений КПС (табл. 1). По другим показателям клинической активности, в том числе по активности спондилита, эти группы не различались. Через 24 недели у больных с активным МРТ-СИ отмечено статистически значимое снижение активности спондилита, периферического артрита, дактилита, энтезита и псориаза по всем исследуемым показателям (табл. 2), в том числе по числу пальцев с дактилитом и СОЭ. Следует отметить, что в группе пациентов без МРТ-СИ к концу исследования также наблюдалась статистически значимая положительная динамика всех показателей клинической активности. Через 24 недели уже не было выявлено статистически значимых различий между больными с МРТ-СИ и без него по числу пальцев с дактилитом (0 [0; 0] и 0 [0; 0] соответственно; $p=0,48$) и СОЭ (12 [6; 16] и 8 [6; 16] мм/час соответственно; $p=0,78$).

Таким образом, в группе пациентов с активным МРТ-СИ терапия ТОФА не только эффективно подавляла воспалительные изменения КПС и активность спондилита, но и оказала существенное влияние на динамику дактилита и СОЭ.

Обсуждение

В последние годы поражению осевого скелета при ПсА придается особое значение в связи с данными о тяжелом течении аксиального ПсА (аксПсА) и снижении качества жизни пациентов при этой форме

заболевания [2]. В существующих рекомендациях по лечению ПсА, в клинической картине которого преобладает симптоматика спондилита, подчеркивается, что при недостаточном ответе на НПВП необходимо сразу же рассматривать назначение ГИБП с различными механизмами действия. Однако данные об эффективности ингибиторов ФНО- α были экстраполированы из рекомендаций по ведению больных АС и аксиальным СпА [16]. Недавно были опубликованы результаты первого исследования по применению ингибитора ИЛ-17 А, секукинумаба, у больных аксПсА [17], что расширяет наши возможности в терапии псориатического спондилита. В новых рекомендациях EULAR 2019 года [5] уточняется, что при клинически значимом поражении кожи ингибитор ИЛ-17 может быть предпочтительным. Однако применение тсБПВП при активном ПсА и спондилите в рекомендациях EULAR 2019 г. не рассматривается.

Необходимо отметить, что при недостаточной эффективности или при плохой переносимости ГИБП, а также в случае «ускользания» эффекта из-за их иммуногенности

особенно актуальной становится проблема выбора терапии. Таким образом, сохраняется потребность в новых эффективных лекарственных средствах для лечения поражения осевого скелета у больных ПсА, резистентных к другим препаратам. Исследования по применению ингибиторов JAK при аксПсА с учетом влияния терапии ТОФА на активный СИ у этих больных ни в Российской Федерации, ни за рубежом не проводились. Опубликованы результаты только одной работы [18] по применению ТОФА у больных АС. В этом 12-недельном РПКИ фазы II была показана эффективность ТОФА (в дозировках 5 и 10 мг дважды в день) у больных АС с высокой активностью заболевания по BASDAI, высокими показателями боли в спине (≥ 4) и недостаточным ответом на применение двух НПВП. Предшествующего лечения ГИБП пациенты не получали. Результаты исследования свидетельствуют об эффективности ТОФА не только в отношении основных показателей клинической активности АС, но и в отношении MPT-СИ и MPT-спондилита по Берлинскому и Канадскому индексам. Интересно отметить,

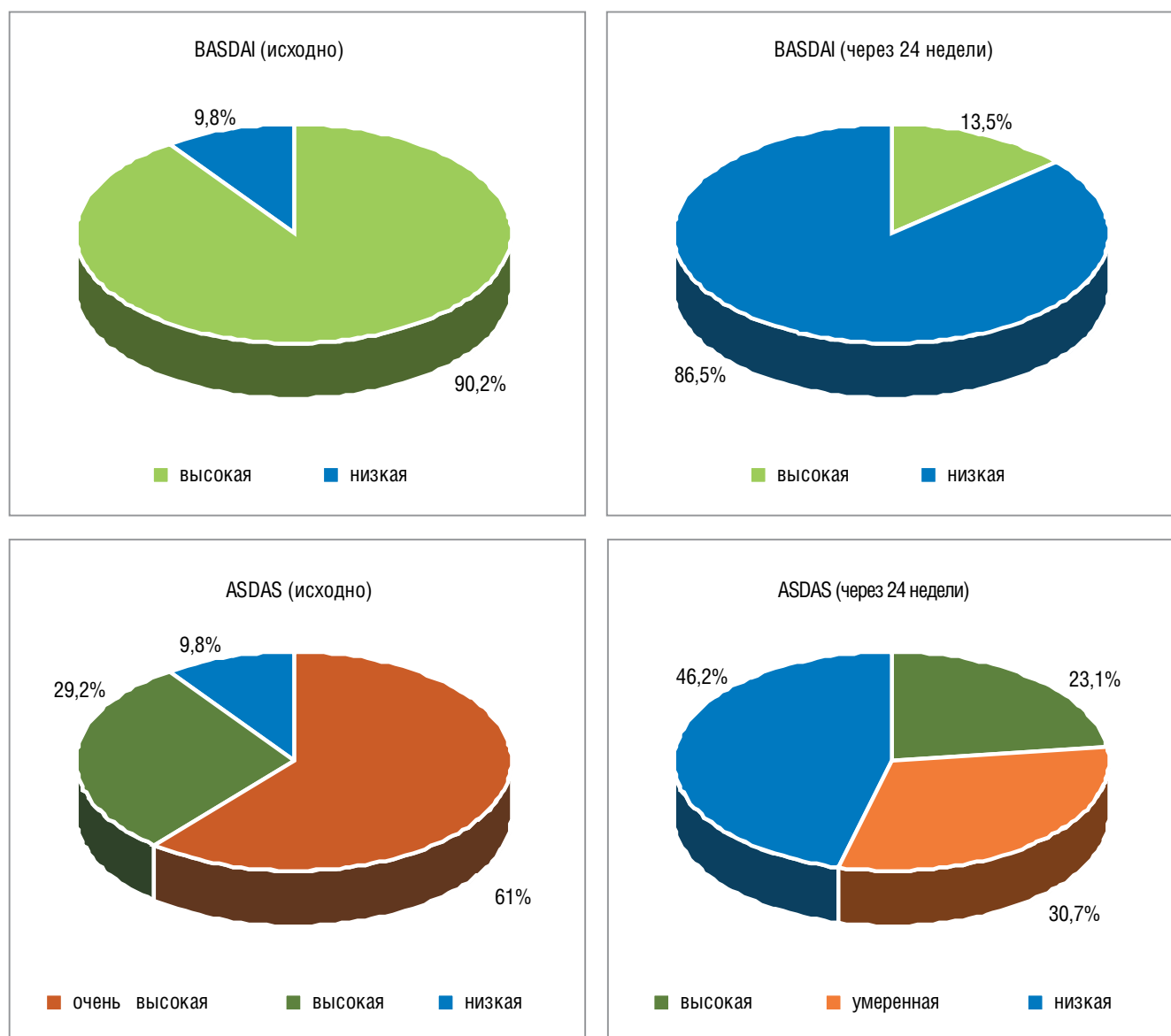


Рис. 1. Динамика активности спондилита по индексам BASDAI и ASDAS-CPB за 24 недели терапии ТОФА

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных с МРТ-СИ и без него (до начала терапии ТОФА), Ме [25-й; 75-й перцентили]

Параметр	МРТ-СИ (+) (n=14)	МРТ-СИ (-) (n=26)	p
Возраст, годы	40,5 [35; 50]	41,5 [31; 50]	0,71
Длительность ПСА, годы	7 [4; 10]	6 [3; 12]	0,67
ЧБС68	19,5 [14; 23]	19 [9; 26]	0,72
ЧПС66	11 [9; 13]	12,5 [7; 17]	0,91
ОЗП, мм	64,5 [50; 70]	70 [54; 80]	0,21
Боль, мм	64 [55; 72]	62,5 [50; 80]	0,85
ОЗВ, мм	60 [50; 66]	65 [50; 75]	0,21
DAPSA	43,1 [40,1; 55,7]	49,8 [31,4; 55,2]	0,63
DAS28	5,6 [4,6; 6,1]	5,5 [4,7; 6]	0,76
ASDAS	4,3 [3,1; 4,7]	3,7 [2,8; 4]	0,14
BASDAI	5,2 [4,1; 6,6]	6 [4,2; 7]	0,69
HAQ	1,125 [0,75; 1,75]	1,0 [0,6; 1,4]	0,36
BSA, %	2 [0,3; 5]	3 [1; 18]	0,40
PASI	13,25 [7,2; 38]	14,5 [7; 23,8]	0,88
СРБ, мг/л	24,2 [3,2; 72,3]	20,8 [5,3; 28,4]	0,45
СОЭ, мм/ч	47 [26; 76]*	20 [6; 37]*	0,02
Наличие энтезитов, n (%)	10 (71,4)	16 (61,5)	0,54
LEI	1 [0; 1]	1 [0; 2]	0,49
Наличие дактилитов, n (%)	10 (71,4)	11 (42,3)	0,13
Число пальцев с дактилитом	2 [0; 4]*	0 [0; 2]*	0,04

Примечание: МРТ-СИ (+) – группа больных с активным МРТ-СИ; МРТ-СИ (-) – группа больных без МРТ-СИ; * – показатели, между которыми имеются статистически значимые различия

Таблица 2. Динамика клинических показателей у больных с активным МРТ-СИ за 24 недели терапии ТОФА, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Параметр	Исходно	Через 24 недели	p
ЧБС68	19,5 [14; 23]	1 [0; 2]	0,001
ЧПС66	11 [9; 13]	0 [0; 2]	0,002
ОЗП, мм	64,5 [50; 70]	20 [15; 30]	0,001
Боль, мм	64 [55; 72]	14 [10; 27]	0,002
ОЗВ, мм	60 [50; 66]	20 [10; 30]	0,001
DAPSA	43,1 [40,1; 55,7]	9,1 [4,7; 12,1]	0,001
DAS28	5,6 [4,6; 6,1]	2,5 [1,8; 3,4]	0,001
ASDAS	4,3 [3,1; 4,7]	1,3 [1,2; 2,0]	0,001
BASDAI	5,2 [4,1; 6,6]	1,0 [0,6; 2,5]	0,001
HAQ	1,125 [0,75; 1,75]	0,5 [0,0; 0,75]	0,002
BSA, %	2 [0,3; 5]	0,1 [0,01; 2,0]	0,003
СРБ, мг/л	24,2 [3,2; 72,3]	1,8 [0,5; 2,9]	0,003
СОЭ, мм/ч	47 [26; 76]	12 [6; 16]	0,006
Наличие энтезитов, n (%)	10 (71,4)	4 (28,6)	0,002
Наличие дактилитов, n (%)	10 (71,4)	3 (21,4)	0,001
Число пальцев с дактилитом	2 [0; 4]	0 [0; 0]	0,008

что, как и при применении ингибиторов ФНО- α , терапия ТОФА продемонстрировала большую эффективность у исходно МРТ-«позитивных» больных АС и/или у пациентов с исходно высоким уровнем СРБ. Анализируя результаты этого исследования, W. P. Maksymowuch и соавт. [19] показали, что к концу исследования около 1/3 пациентов достигли минимально значимых изменений (МЗИ) по шкале SPARCC [20] (что составляет 52,5 балла для КПС и 55 баллов для позвоночника). Примечательно, что пациенты, достигшие МЗИ по данным МРТ, лучше ответили на терапию ТОФА и по всем показателям клинической активности, по сравнению с группой больных, не достигших МЗИ. По данным обзора, в котором

проводится сравнение эффективности различных ГИБП и новых лекарственных препаратов для лечения АС, оказалось, что ТОФА превосходит ингибиторы ФНО- α , ИЛ-17, ИЛ-12/23, а также JAK-ингибитор филготиниб по частоте ответа ASAS20 [21]. Однако авторы подчеркивают, что в исследовании ТОФА вошла небольшая группа пациентов, а в группе плацебо отмечалась высокая эффективность терапии по индексу ASAS20. Таким образом, по результатам нашей работы, а также по результатам исследования эффективности ТОФА при АС [18] препарат оказывает значимое влияние не только на все клинические проявления заболевания, но и на динамику воспалительных изменений аксиальных структур по данным МРТ. Мы считаем,

что, учитывая высокую распространенность аксиальных проявлений при ПсА и более тяжелое течение данной формы заболевания [3, 21], влияние ТОФА на динамику активного МРТ-СИ особенно важно. Нам представляется, что ТОФА сможет пополнить арсенал лекарственных препаратов для лечения аксПсА.

Кроме того, необходимо отметить, что у пациентов с активным МРТ-СИ оказался более выражен дактилит и выше значения СОЭ, чем в группе больных, не имевших МРТ-признаков воспалительных изменений КПС. Эти данные согласуются с результатами анализа материалов Общероссийского регистра больных ПсА [3] и регистра CORONA [22], в котором было показано, что наличие аксиального поражения характеризуется более тяжелым течением патологического процесса при ПсА и, таким образом, предполагает раннее применение адекватной эффективной терапии. Известно также, что наличие дактилита само по себе является фактором неблагоприятного прогноза [23] и требует активного лечения.

Таким образом, с учетом необходимости персонализации терапии в реальной клинической практике можно рекомендовать применение ТОФА больным аксПсА, имеющим активный МРТ-СИ и высокую активность

спондилита. Однако, учитывая малочисленность группы больных с активным МРТ-СИ, для подтверждения этих выводов представляется целесообразным провести исследование на большей группе пациентов.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы АААА-А19-119021190147-6, 0514-2019-009 «Патогенетические особенности и персонализированная терапия анкилозирующего спондилита и псориатического артрита», утвержденной Ученым Советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Предварительные результаты исследования были опубликованы в виде постерного доклада на Конгрессе EULAR (3–5 июня 2020 г.).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(10):957-970. doi: 10.1056/NEJMr1505557
- Feld J, Chandran V, Haroon N, Inman R, Gladman D. Axial disease in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: a critical comparison. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(6):363-371. doi: 10.1038/s41584-018-0006-8
- Губарь ЕЕ, Логинова ЕЮ, Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ, Глухова СИ, Седунова МВ, и др. Особенности поражения аксиального скелета при псориатическом артрите: данные реальной клинической практики. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):401-406. [Gubar EE, Loginova EYu, Korsakova YuL, Korotaeva TV, Glukhova SI, Sedunova MV, et al. Specific features of axial involvement in psoriatic arthritis: data from real clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):401-406 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-401-406
- Van den Bosch F, Coates L. Clinical management of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018;391(10136):2285-2294. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30949-8
- Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, 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
- Lindström U, Olofsson T, Wedrén S, Qirjazo I, Askling J. Biological treatment of ankylosing spondylitis: a nationwide study of treatment trajectories on a patient level in clinical practice. *Arthritis Res Ther*. 2019; 21: 128-138. doi: 10.1186/s13075-019-1908-9
- Chimenti MS, Fonti GL, Conigliaro P, Sunzini F, Scrivo R, Navarini L, et al. One-year effectiveness, retention rate, and safety of secukinumab in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: a real-life multicenter study. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20(7):813-821. doi: 10.1080/14712598.2020.1761957
- Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(1):8-16. [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16
- Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Лиля АМ. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть II). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):214-224. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Lila AM. Efficacy and safety of tofacitinib for immunemediated inflammatory rheumatic diseases (part II). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):214-224 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-214-224
- Nash P, Coates L, Fleischmann R, Papp KA, Gomez-Reino JJ, Kanik KS, et al. Efficacy of tofacitinib for the treatment of psoriatic arthritis: Pooled analysis of two phase 3 studies. *Rheumatol Ther*. 2018;5(2):567-582. doi: 10.1007/s40744-018-0131-516
- Логинова ЕЮ, Корсакова ЮЛ, Губарь ЕЕ, Карпова ПЛ, Коротаева ТВ. Эффективность и безопасность тофацитиниба у больных псориатическим артритом в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):268-275. [Loginova EYu, Korsakova YuL, Gubar EE, Karpova PL, Korotaeva TV Efficacy and safety of tofacitinib in patients with psoriatic arthritis in real clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):268-275 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-268-275
- Schoels M, Aletaha D, Funovits J, Kavanaugh A, Baker D, Smolen JS. Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(8):1441-1447. doi: 10.1136/ard.2009.122259
- Healy PJ, Helliwell PS. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument-specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(5):686-691. doi: 10.1002/art.23568
- Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis: oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157(4):238-244. doi: 10.1159/000250839
- Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, Landewé R, van der Heijde D, Baraliakos X, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: A consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group.

- Ann Rheum Dis.* 2009;68(10):1520-1527. doi: 10.1136/ard.2009.110767
16. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):499-510. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337
 17. Baraliakos X, Gossec L, Pournara E, Jeka S, Mera-Varela A, D'Angelo S, et al. Secukinumab improves axial manifestations in patients with psoriatic arthritis and inadequate response to NSAIDs: Week 52 results from the MAXIMISE trial. *Ann Rheum Dis.* 2020 Dec 17;annrheumdis-2020-218808. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218808
 18. Van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, Drescher E, Fleishaker D, Hendriks T, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(8):1340-1347. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210322
 19. Maksymowych WP, van der Heijde, Baraliakos X, Deodhar A, Sherlock SP, Li D, et al. Tofacitinib is associated with attainment of the minimally important reduction in axial magnetic resonance imaging inflammation in ankylosing spondylitis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(8):1390-1399. doi: 10.1093/rheumatology/key104
 20. Braun J, Baraliakos X, Golder W, Brandt J, Rudwaleit M, Listing J, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab. Evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum.* 2003;48(4):1126-1136. doi: 10.1002/art.10883
 21. Deodhar A, Chakravarty SD, Cameron C, Peterson S, Hensman R, Fogarty S, et al. A systematic review and network meta-analysis of current and investigational treatments for active ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2020;39(8):2307-2315. doi: 10.1007/s10067-020-04970-3
 22. Mease PJ, Palmer JB, Liu M, Kavanaugh A, Pandurengan R, Ritchlin CT, 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
 23. Geijer M, Lindqvist U, Husmark T, Alenius GM, Larsson PT, Teleman A, et al. The Swedish early psoriatic arthritis registry 5-year follow-up: substantial radiographic progression mainly in men with high disease activity and development of dactylitis. *J Rheumatol.* 2015;42(11):2110-2117. doi: 10.3899/jrheum.150165

Губарь Е.Е. ORCID: <https://orcid.org/000-0001-5015-7143>

Коротаяева Т.В. ORCID: <https://orcid.org/000-0003-0579-1131>

Корсакова Ю.Л. ORCID: <https://orcid.org/000-0001-5968-2403>

Логинава Е.Ю. ORCID: <https://orcid.org/000-0001-6875-4552>

Глухова С.И. ORCID: <https://orcid.org/000-0002-4285-0869>

Эффективность и безопасность применения левилимаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом: результаты II фазы исследования AURORA

В.И. Мазуров^{1,2}, Е.Г. Зоткин³, И.З. Гайдукова^{1,2}, Е.П. Иливанова⁴, Т.В. Кропотина⁵,
Т.В. Плаксина⁶, О.Б. Несмеянова⁷, Н.Ф. Сорока⁸, Е.А. Кундер⁹, Е.А. Докукина¹⁰,
Ю.Н. Линькова¹⁰, Н.А. Кравцова¹⁰, П.С. Пухтинская¹⁰, А.В. Еремеева¹⁰,
А.В. Зинкина-Орихан¹⁰, А.А. Луцкий¹⁰

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет

им. И.И. Мечникова» Минздрава России 190015, Российская Федерация,

Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

²СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25»

190068, Российская Федерация, Санкт-Петербург,

ул. Большая Подъяческая, 30

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

⁴ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»

194291, Российская Федерация, Санкт-Петербург,

просп. Луначарского, 45-49

⁵БУЗОО «Областная клиническая больница» 644111, Российская Федерация, Омск,

ул. Березовая, 3

⁶ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница

им. Н.А. Семашко» 603126, Российская Федерация, Нижний Новгород,

ул. Родионова, 190

⁷ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»

454048, Российская Федерация, Челябинск, ул. Воровского, 70

Левелимаб (ЛВЛ) — моноклональное антитело против рецептора интерлейкина-6 (ИЛ6Р). В статье приведены данные, полученные в ходе 56 недель исследования II фазы AURORA.

Цель исследования — оценить эффективность, безопасность и иммуногенность ЛВЛ у пациентов с активным ревматоидным артритом (РА), резистентных к метотрексату (МТ).

Материал и методы. Пациенты с активным РА рандомизированы в соотношении 1:1:1 в две группы — ЛВЛ или плацебо ($n=105$). ЛВЛ вводился подкожно в дозе 162 мг 1 раз в неделю (1 р./нед.) или 1 раз в 2 недели (1 р./2 нед.). Все пациенты получали МТ. После оценки основного показателя эффективности — 20%-го улучшения по критериям ACR (ACR20) на неделе 12 — пациенты группы плацебо начинали получать ЛВЛ 1 р./2 нед. Общая продолжительность наблюдения составила 56 недель. Для оценки безопасности в каждой группе определяли частоту, профиль, степень и серьезность нежелательных явлений и нежелательных реакций. Иммуногенность ЛВЛ определяли по доле пациентов с выявленными связывающими и нейтрализующими антителами к препарату.

Результаты. ЛВЛ в обоих режимах превосходил плацебо. На неделе 12 частота достижения ACR20 составила 77,1% (ЛВЛ 1 р./нед.), 57,1% (ЛВЛ 1 р./2 нед.), 17,1% (плацебо) с 95% доверительными интервалами для разницы эффекта между группами ЛВЛ и плацебо [37,53; 82,54] ($p<0,0001$) и [19,08; 68,42] ($p=0,003$) соответственно. Клинический ответ, более выраженный в группе ЛВЛ 1 р./нед., сохранялся до недели 52, с увеличением долей пациентов, достигших ACR50/70, низкой активности и ремиссии РА. Наиболее частыми нежелательными явлениями, имевшими связь с терапией, были лабораторные отклонения (преимущественно 1–2-й степени тяжести), такие как нейтропения, повышение уровней аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы,

гиперхолестеринемия и повышение уровня триглицеридов. Антитела против ЛВЛ не были выявлены.

Заключение. У МТ-резистентных пациентов с активным РА эффективность обоих режимов ЛВЛ в дозе 162 мг в комбинации с МТ статистически значимо превосходит таковую при монотерапии МТ. Для режима ЛВЛ 1 р./нед. отмечена наибольшая эффективность. ЛВЛ продемонстрировал хорошую переносимость и низкую иммуногенность. Профиль безопасности ЛВЛ характерен для ингибиторов ИЛ-6Р.

Ключевые слова: левилимаб, моноклональное антитело к рецептору ИЛ6, ревматоидный артрит

Для цитирования: Мазуров ВИ, Зоткин ЕГ, Гайдукова ИЗ, Иливанова ЕП, Кропотина ТВ, Плаксина ТВ, Несмеянова ОБ, Сорока НФ, Кундер ЕА, Докукина ЕА, Линькова ЮН, Кравцова НА, Пухтинская ПС, Еремеева АВ, Зинкина-Орихан АВ, Луцкий АА. Эффективность и безопасность применения левилимаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом: результаты II фазы исследования AURORA. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):141–151.

EFFICACY AND SAFETY OF LEVILIMAB IN COMBINATION WITH METHOTREXATE IN SUBJECTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: RESULTS OF PHASE II AURORA STUDY

Vadim I. Mazurov^{1,2}, Evgenii G. Zotkin³, Inna Z. Gaydukova^{1,2}, Elena P. Ilivanova⁴, Tatiana V. Kropotina⁵,
Tatiana V. Plaksina⁶, Olga B. Nesmeyanova⁷, Nikolay F. Soroka⁸, Elena A. Kunder⁹, Ekaterina A. Dokukina¹⁰,
Yulia N. Linkova, Nadezhda A. Kravtsova¹⁰, Polina S. Pukhtinskaya¹⁰, Anna V. Eremeeva¹⁰,
Arina V. Zinkina-Orikhan¹⁰, Anton A. Lutskii¹⁰

Levilimab (LVL) is a monoclonal antibody against the interleukin-6 receptor (IL6R). The article presents data obtained during 56 weeks of the AURORA phase II study.

Objective: to evaluate the efficacy safety and immunogenicity of LVL in methotrexate (MTX) resistant patients with active rheumatoid arthritis (RA).

Materials and methods. 105 patients with active RA were randomized in a 1:1:1 ratio into two LVL or placebo groups. LVL was administered subcutaneously at a dose of 162 mg every week (QW) or every other week (Q2W). All patients received MTX. After evaluating the primary endpoint of 20% improvement in ACR criteria (ACR20) at week 12, patients in the placebo group were switched to LVL Q2W. The study duration was 56 weeks. The frequency, profile, degree and severity of adverse events were determined in each group for safety assessment. The immunogenicity of LVL was determined by the proportion of patients with identified binding and neutralizing antidrug antibodies.

Results. LVL in both regimens was superior to placebo. At week 12, the incidence of ACR20 achievement was 77.1% (LVL QW), 57.1% (LVL Q2W), and 17.1% (placebo) with 95% confidence intervals [37.53; 82.54] ($p<0.0001$) and [19.08; 68.42] ($p=0.003$) for the effect difference between LVL and placebo groups. The clinical response, more pronounced in the LVL QW group, persisted until week 52 with an increase in the proportion of patients with ACR50/70, low activity and RA remission. The most common treatment-related adverse events were laboratory abnormalities

⁸УО «Белорусский государственный медицинский университет»
220016, Республика Беларусь, Минск, просп. Дзержинского, 83
⁹УЗ «1-я городская клиническая больница»
220013, Республика Беларусь, Минск, просп. Независимости, 64
¹⁰ЗАО «БИОКАД»
198515, Российская Федерация, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, 34а

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
191015, Russian Federation, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41

²Saint Petersburg Clinical Rheumatology Hospital N 25
190068, Russian Federation, Saint Petersburg, Bolshaya Podyacheskaya str., 30

³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

⁴Leningrad Regional Clinical Hospital
194291, Russian Federation, Saint Petersburg, Lunacharskogo avenue, 45-49

⁵Omsk Regional Clinical Hospital
644111, Russian Federation, Omsk, Berezovaya str., 3

⁶N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital
603126, Russian Federation, Nizhny Novgorod, Rodionova str., 190

⁷Chelyabinsk Regional Clinical Hospital
454048, Russian Federation, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70

⁸Belarusian State Medical University
220016, Republic of Belarus, Minsk, Dzerzhinskogo avenue, 83

(predominantly grade 1–2) such as neutropenia, elevated alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase levels, hypercholesterolemia, and elevated triglyceride levels. Antidrug antibodies were not identified.

Conclusion. In MTX-resistant patients with active RA, the efficacy of both LVL regimens at a dose of 162 mg in combination with MTX was significantly superior to MT monotherapy. LVL QW lead to highest treatment response. LVL has been shown to be well tolerated and low immunogenicity. LVL safety profile is similar to IL6R inhibitors.

Key words: levilimab, monoclonal anti-IL-6 receptor antibody, rheumatoid arthritis

For citation: Mazurov VI, Zotkin EG, Gaydukova IZ, Ilivanova EP, Kropotina TV, Plaksina TV, Nesmeyanova OB, Soroka NF, Kunder EA, Dokukina EA, Linkova YuN, Kravtsova NA, Pukhtinskaya PS, Ereemeeva AV, Zinkina-Orikhan AV, Lutskii AA. Efficacy and safety of levilimab in combination with methotrexate in subjects with rheumatoid arthritis: Results of phase II AURORA study. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):141–151 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-141-151

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов [1, 2]. В 2017 г. общее число случаев РА в мире составило порядка 20 млн, включая 1,2 млн новых случаев, 2,6 млн больных с развившейся нетрудоспособностью и более 47 тыс. смертельных исходов [3]. Несмотря на то, что к настоящему моменту для лечения РА зарегистрирован целый ряд генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), включая ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и рецепторов ИЛ-6, антитела к CD20 и ингибитор костимуляции Т-лимфоцитов, доля пациентов, достигающих ремиссии РА, не превышает 60% [4, 5, 6].

Левелимаб (ЛВЛ) — оригинальное моноклональное антитело, мишенью которого являются связанные с мембраной (МИЛ-6Р) и растворимые (РИЛ-6Р) α -рецепторы ИЛ-6, благодаря чему препарат блокирует как классический, так и транс-сигнальный путь ИЛ-6. В исследовании фазы I ЛВЛ продемонстрировал хорошую переносимость, имел благоприятный профиль безопасности и низкую иммуногенность [7].

В статье представлены результаты клинического исследования ЛВЛ фазы II у пациентов с активным РА.

Цель исследования — оценка терапевтической эффективности и безопасности левелимаба в двух режимах дозирования в сравнении с плацебо у пациентов с активным ревматоидным артритом и недостаточным ответом на метотрексат.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование фазы II AURORA (ClinicalTrials.gov NCT03455842) проведено в 19 клинических центрах в Российской Федерации (РФ) и Республике Беларусь (РБ) в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной

медицинской ассоциации и требованиями надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP). Исследование было одобрено Советом по этике при Министерстве здравоохранения РФ, Комитетом по лекарственным средствам Министерства здравоохранения РБ и локальными этическими комитетами исследовательских центров. Все включенные пациенты до проведения любых процедур исследования подписали форму информированного согласия (ИС).

Исследование включало период скрининга длительностью до 6 недель, основной период продолжительностью 12 недель, 40-недельный открытый период и 4-недельное наблюдение с оценкой безопасности. Общая продолжительность лечения составила 52 недели, общая продолжительность наблюдения — 56 недель.

В исследование включали пациентов от 18 до 80 лет с диагнозом активного РА, установленным согласно критериям ACR (American College of Rheumatology, Американская коллегия ревматологов) 2010 г. не менее чем за 6 месяцев до даты подписания ИС; все пациенты получали метотрексат (МТ) не менее 3 месяцев и не менее 1 месяца — в стабильной дозе [8]. Во время скрининга пациенты получали метотрексат, предоставляемый спонсором, в течение 4–6 недель, после чего при сохранении активности РА пациенты могли быть рандомизированы в исследование. В исследование не включали пациентов, получавших лефлуномид, преднизолон или его эквивалент в дозе более 10 мг в сутки, ГИБП и ингибиторы Янус-киназ.

Пациентов стратифицировали по возрасту, наличию антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), активности РА, дозе МТ и применению ГИБП в анамнезе и рандомизировали с использованием централизованной компьютерной системы в соотношении 1:1:1 в одну из трех групп: ЛВЛ подкожно 162 мг 1 раз в неделю (группа ЛВЛ 1 р./нед.), или ЛВЛ подкожно 162 мг 1 раз в 2 недели (группа ЛВЛ 1 р./2 нед.), или плацебо (группа плацебо). После оценки первичного показателя эффективности на неделе 12 пациенты групп ЛВЛ 1 р./нед. и ЛВЛ 1 р./2 нед. продолжили получать ЛВЛ открыто в тех же режимах, субъекты группы плацебо

были переведены на ЛВЛ 1 р./2 нед. (группа плацебо/ЛВЛ 1 р./2 нед.) (рис. 1).

Параметры оценки. В ходе исследования оценивалась эффективность на протяжении 52 недель, безопасность – в течение 56 недель, иммуногенность – на 12-й, 24-й и 52-й неделях, а также параметры фармакокинетики и фармакодинамики.

Параметры эффективности

Первичным показателем эффективности было относительное число пациентов, достигших ответа ACR20 на неделе 12 (20% улучшение по критериям ACR [9]). Вторичными показателями эффективности были следующие параметры:

- относительное число пациентов, достигших ACR50 и ACR70 (50% и 70% улучшение по критериям ACR);

- изменение индексов активности заболевания DAS28-CPB (Disease Activity Score с учетом уровня С-реактивного белка), CDAI (Clinical Disease Activity Index), SDAI (Simplified Disease Activity Index) и индекса HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire – Disability Index, оценка функционального индекса жизнедеятельности и качества жизни) [10];

- относительное число пациентов, достигших низкой активности и ремиссии РА по критериям ACR/EULAR 2011 [11];

- изменение модифицированного общего счета Шарпа (mTSS, modified Total Sharp Score [12]) от исходного уровня, относительное число пациентов с рентгенологическими признаками прогрессирования деструкции суставов.

Параметры безопасности включали мониторинг основных показателей жизнедеятельности, физикальное обследование, общий и биохимический анализы крови, тест высвобождения гамма-интерферона (IGRA) с антигеном *M. tuberculosis*, общий анализ мочи, рентгенографию органов грудной клетки. Проводилась регистрация нежелательных явлений (НЯ), в том числе серьезных

(СНЯ) и связанных с терапией. Согласно ICH (International Conference on Harmonisation) E2A, НЯ определяли как любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, выявленное у пациента или субъекта клинического исследования после применения исследуемой терапии, которое может и не иметь причинно-следственной связи с ее применением. Под нежелательной реакцией (НР) понимали все негативные реакции, связанные с применением исследуемой терапии. Популяция для анализа безопасности включала всех рандомизированных пациентов.

Оценка фармакокинетики и фармакодинамики включала количественное определение общего (свободного и связанного) ЛВЛ, ИЛ-6 и растворимого рецептора ИЛ-6 (РИЛ-6Р).

Анализ иммуногенности заключался в определении доли пациентов с выявленными связывающими и/или нейтрализующими антителами к ЛВЛ на неделях 12, 24 и 52.

Статистический анализ

Анализ данных выполняли с помощью программного обеспечения SAS v. 9.4 (AS Institute Inc., Cary, NC, США).

Эффективность оценивали в популяции всех рандомизированных пациентов (популяция ITT, intention-to-treat) и в популяции пациентов, завершивших 12 недель исследования в соответствии с протоколом (популяция PP, per protocol) (рис. 2). Превосходство ЛВЛ над плацебо определяли путем сравнения нижней границы двухстороннего 95% доверительного интервала (95% ДИ) для разницы в доле пациентов, достигших ответа ACR20 на неделе 12, с границей превосходства $\sigma=0$. Поправки на множественность не использовались. Отсутствующие данные обрабатывались методом «non-responders imputation».

Данные по безопасности представлены в виде описательной статистики. НЯ обобщали с помощью терминов международного стандарта кодирования информации

⁹Healthcare Institution
Municipal Clinical Hospital
No 1, Minsk, Republic
of Belarus
220013, Republic
of Belarus, Minsk,
Nezavisimosti avenue, 64
¹⁰JSC BIOCAD
198515, Russian
Federation, Saint
Petersburg, Strelna,
Svyazi str., 34A

Контакты: Луцкий
Антон Александрович,
lutskii@biocad.ru

Contacts: Anton Lutskii,
lutskii@biocad.ru

Поступила 23.04.2021
Принята 10.04.2021



Рис. 1. План исследования: ЛВЛ – левилимаб; R – рандомизация; 1 р./нед. – 1 раз в неделю; 1 р./2 нед. – 1 раз в 2 недели; п/к – подкожно

по безопасности MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) в соответствии с CTCAE v. 4.03 (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В скрининг были включены 144 пациента, 105 из которых (популяция ИТТ) были рандомизированы в группы ЛВЛ 1 р./нед. ($n=35$), ЛВЛ 1 р./2 нед. ($n=35$) и плацебо ($n=35$) (рис. 2).

Исследуемые группы были сопоставимы по демографическим данным, исходным характеристикам заболевания и сопутствующей патологии (табл. 1). Медиана длительности заболевания РА составила 4 года. Все пациенты получали МТ в стабильной дозе с медианой 15 мг/нед., 20,1% пациентов ранее получали терапию ГИБП.

Оценка эффективности

Первичный показатель эффективности. К 12-й неделе в популяции ИТТ, в группах ЛВЛ 1 р./нед., ЛВЛ 1 р./2 нед. и плацебо, ответ ACR20 был достигнут у 77,1, 57,1 и 17,1% пациентов соответственно (рис. 3А). Разница

между эффектом ЛВЛ 1 р./нед. и плацебо составила 60% [95% ДИ: 38,45; 81,55] ($p<0,0001$), а между ЛВЛ 1 р./2 нед. и плацебо – 43,7% [95% ДИ: 16,53; 63,47] ($p = 0,003$). С учетом опубликованных данных по другим зарегистрированным ингибиторам ИЛ-6Р [13, 14], разница эффектов лечения, равная 60% и 43,7%, была расценена клинически значимой. Анализ, проведенный в популяции РР, дал аналогичный результат. Таким образом, было установлено, что у пациентов с активным РА и неадекватным ответом на МТ эффективность обоих режимов дозирования ЛВЛ в комбинации с МТ превосходили таковую при монотерапии МТ.

Вторичные показатели эффективности оценивали в популяции ИТТ. На неделе 12 в группах ЛВЛ наблюдали значимо более выраженный ответ по всем переменным эффективности по сравнению с группой плацебо. Увеличение числа пациентов, достигших ACR20, наблюдалось вплоть до недели 24, на которой их относительное число составило 91,43 и 77,14% в группах ЛВЛ 1 р./нед. и ЛВЛ 1 р./2 нед. соответственно. Достигнутый ответ стабильно сохранялся до окончания наблюдения. При этом в период с недели 24 и вплоть до недели 54 наблюдался рост числа пациентов, достигших ACR50/70

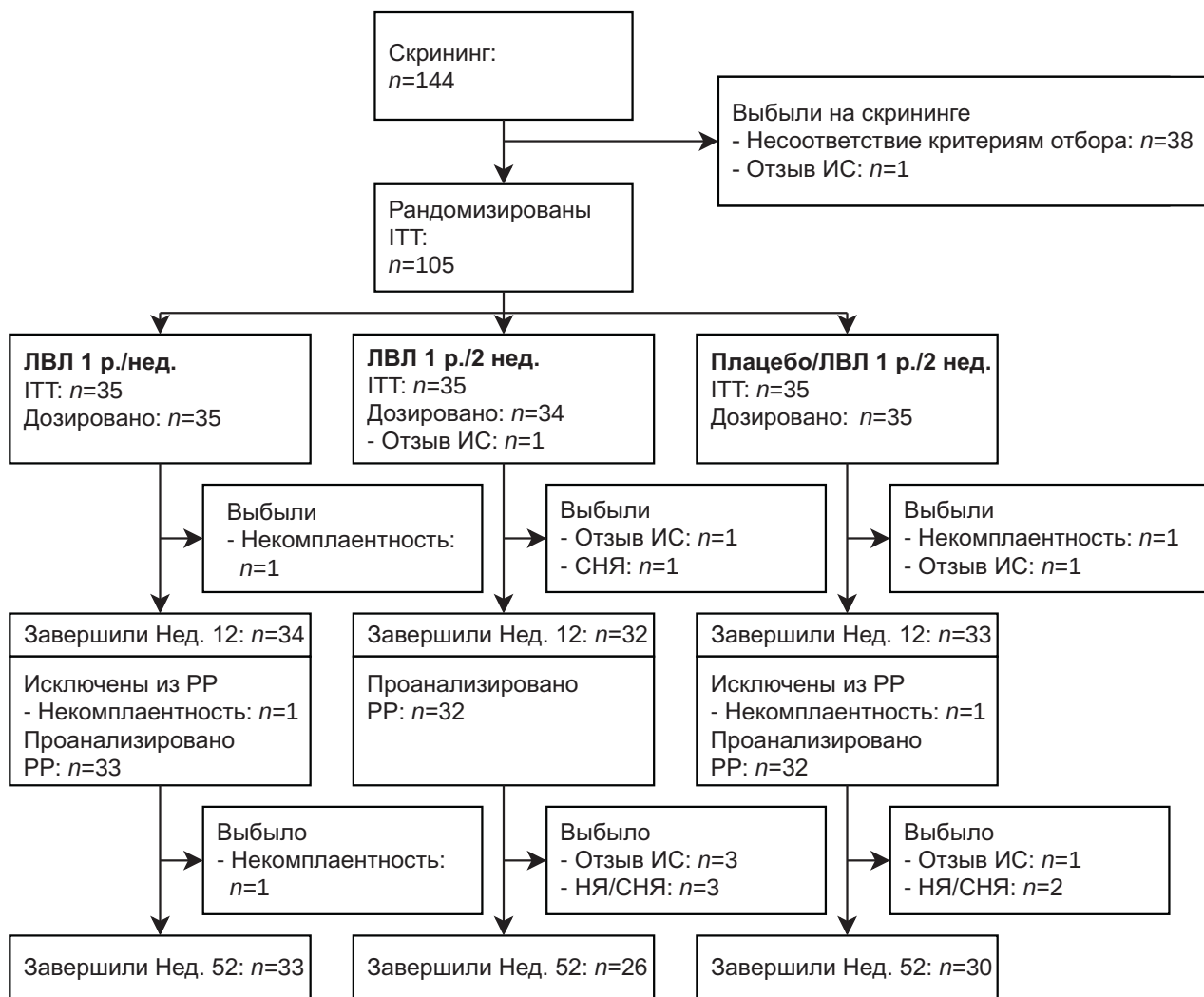


Рис. 2. Распределение пациентов по группам лечения: ЛВЛ – левелимаб; ИС – информированное согласие; НЯ – нежелательное явление; СНЯ – серьезное нежелательное явление; ИТТ (intention-to-treat) – популяция всех рандомизированных пациентов; РР (per protocol) – популяция пациентов, завершивших 12 недель исследования в соответствии с протоколом

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Показатель	ЛВЛ 1 р./нед. (n=35)	ЛВЛ 1 р./2 нед. (n=35)	Плацебо/ЛВЛ 1 р./2 нед. (n=35)
Женский пол, n (%)	25 (71,4)	29 (82,9)	33 (94,3)
Возраст, годы	55 [42; 59]	54 [41; 58]	49 [41; 58]
ИМТ, кг/м ²	25 [22; 30]	25 [22; 28]	25 [21; 29]
Продолжительность РА, годы	5 [2; 9]	3 [2; 7]	5 [2; 8]
Доза МТ, мг	15 [15; 20]	15 [15; 17,5]	15 [15; 15]
Предшествующее применение ГИБП, n (%)	7 (20)	5 (14,3)	9 (25,7)
Положительный АЦЦП, n (%)	30 (85,7)	32 (97,4)	29 (82,9)
СОЭ, мм/ч	33,5 [21,3; 46,8]	44 [27,5; 58]	44 [27,5; 58]
СРБ, мг/л	17,2 [11,3; 36,6]	33,9 [19,5; 51,2]	18,6 [12,2; 63,7]
HAQ-DI	1,63 [1,38; 1,88]	1,75 [1,44; 2,07]	1,63 [1,25; 1,815]
ЧПС (0–66)	12 [10; 17]	12 [9,5; 15]	12 [10; 14]
ЧБС (0–68)	21 [15,5; 27,5]	23 [16,5; 26]	19 [14,5; 25]
DAS28-CRP	6,27 [5,9; 6,7]	6,37 [5,92; 6,8]	6,14 [5,73; 6,5]
CDAI	42,6 [33,8; 49,5]	41,5 [32,3; 46,2]	39,2 [31,25; 44,0]
SDAI	44,7 [38,6; 54,5]	44,4 [36,71; 50,2]	43,69 [35,66; 48,6]
Оценка боли пациентом по ВАШ (шкала 0–100 мм)	74 [65,5; 85,5]	77 [66; 88]	73 [61; 91]
Оценка активности заболевания врачом по ВАШ (шкала 0–100 мм)	70 [59,5; 79,5]	75 [61; 82,5]	70 [58; 83]
Оценка активности заболевания пациентом по ВАШ (шкала 0–100 мм)	75 [70,5; 82,5]	78 [66; 90]	74 [62; 89,5]
Предшествующая терапия			
Системные глюкокортикоиды, n (%)	20 (57,14)	14 (40,0)	15 (42,86)
Внутрисуставные глюкокортикоиды, n (%)	4 (11,43)	6 (17,14)	7 (20)
Предшествующее применение ГИБП, n (%)	7 (20)	5 (14,29)	9 (25,71)
Инфликсимаб, n (%)	6 (17,14)	5 (14,29)	8 (22,86)
Абатацепт, n (%)	1 (2,86)	0	0
Этанерцепт, n (%)	0	0	1 (2,86)
Предшествующее применение БПВП, n (%)	7 (20)	9 (25,71)	8 (22,86)
Сульфасалазин, n (%)	4 (11,43)	9 (25,71)	6 (17,14)
Пеницилламин, n (%)	1 (2,86)	0	0
Лефлуномид, n (%)	3 (8,57)	3 (8,57)	4 (11,43)
Хлорохин/гидроксихлорохин, n (%)	3 (8,57)	0	1 (2,86)
НПВП, n (%)	27 (77,14)	28 (80)	27 (77,14)

Примечание: представлены медианы [Q1; Q3], если не указано иного; Q1 – первый квартиль; Q3 – третий квартиль; ЛВЛ – левилимаб; ИМТ – индекс массы тела; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ЧПС – число припухших суставов; ЧБС – число болезненных суставов; DAS28-CRP – индекс активности заболевания по 28 суставам с использованием С-реактивного белка; CDAI – индекс клинической активности заболевания; SDAI – простой индекс активности заболевания; ВАШ – визуальная аналоговая шкала

(рис. 3А–В). На неделе 12 между обеими группами ЛВЛ и группой плацебо были установлены статистически значимые различия в значениях индекса CDAI, который не включает значения уровня СРБ, чувствительного к терапии ИЛ-6Р. Среднее изменение CDAI от исходного уровня составило –26,49, –20,85 и –5,6 в группах ЛВЛ 1 р./нед., ЛВЛ 1 р./2 нед. и плацебо/ЛВЛ 1 р./2 нед. соответственно. В группах ЛВЛ на протяжении исследования у 88,6% пациентов выявлено клинически значимое улучшение индекса HAQ-DI ($\geq 0,3$ по сравнению с исходным уровнем).

В открытом периоде исследования эффективность ЛВЛ, вводимого 1 раз в неделю, превзошла эффективность ЛВЛ, вводимого 1 раз в 2 недели (рис. 3 Г–З), со статистической значимостью различий $p=0,02$ и $p=0,03$ для достижения низкой активности соответственно по индексу DAS28-CRP на неделе 12 и по ответу ACR20 на неделе 52. По остальным параметрам и временным точкам выявленные различия носят количественный характер.

Оценка рентгенологического прогрессирования деформации суставов проводилась на неделе 52. Определялось изменение показателя mTSS от исходного уровня (табл. 2). Выявлены статистически значимые различия между группами ЛВЛ 1 р./нед. и ЛВЛ 1 р./2 нед. ($p=0,049$).

Оценка фармакокинетики и фармакодинамики

Ранее в ходе клинического исследования I фазы была определена дозозависимая нелинейная фармакокинетика (ФК) ЛВЛ, типичная для ингибиторов ИЛ-6Р [7]. В данном исследовании показатель сыровоточной концентрации ЛВЛ перед следующим введением (C_{trough}) был дозозависимым и демонстрировал более высокие значения в группе ЛВЛ 1 р./нед., чем в ЛВЛ 1 р./2 нед., во всех исследуемых временных точках (рис. 4А). На неделе 12 средние и медианы концентраций общего (свободного и связанного) ЛВЛ составляли 170,5 и 173,3 мкг/мл в группе ЛВЛ 1 р./нед.; 45,1 и 38,3 мкг/мл – в группе ЛВЛ 1 р./2 нед.

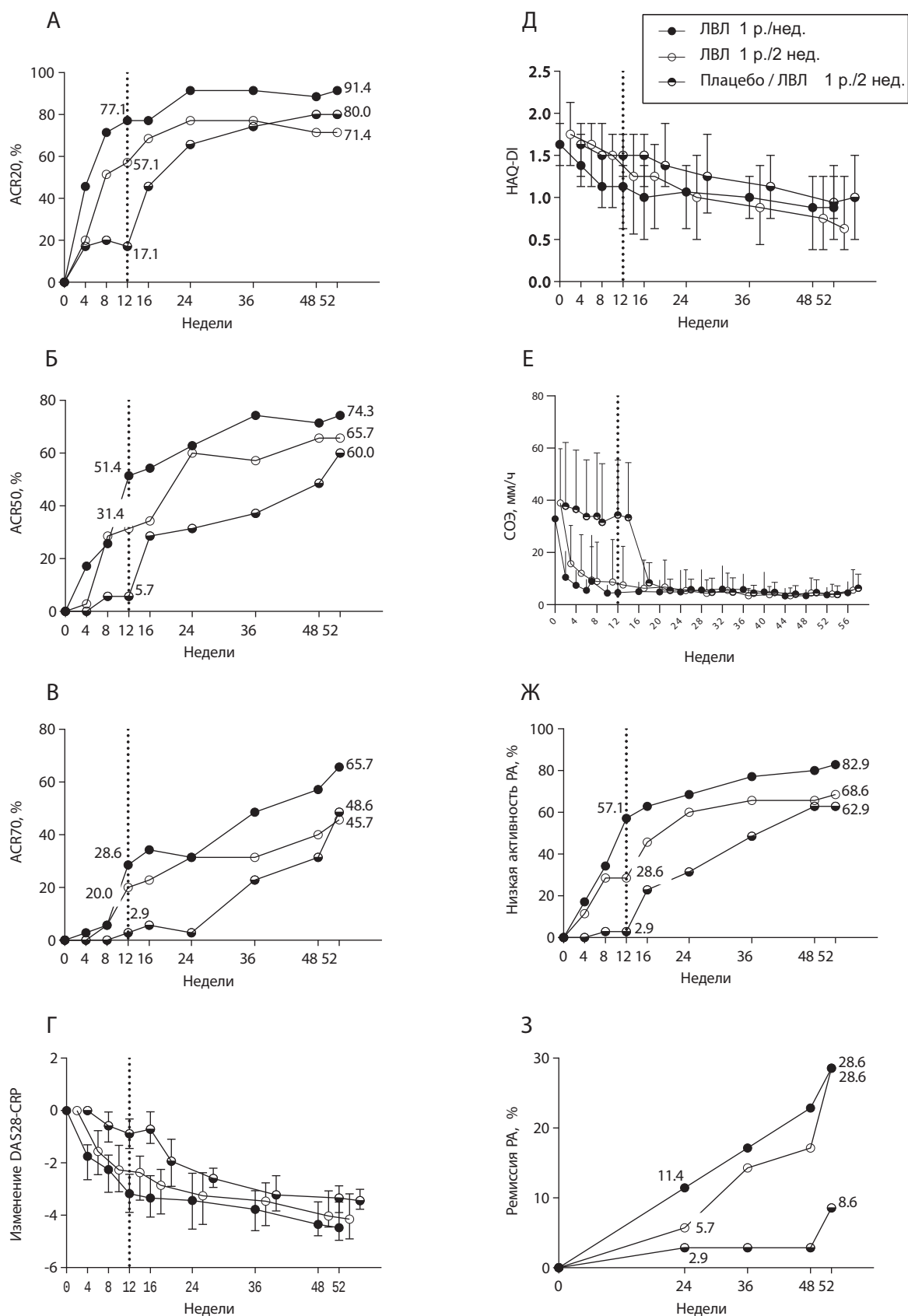


Рис. 3. Показатели эффективности: частота ответа ACR20 (А), ACR50 (Б) и ACR70 (В); абсолютное изменение DAS28-СРБ от исходного уровня (Г); динамика HAQ-DI (Д); CO₂ (Е); частота достижения низкой активности заболевания по DAS28<3,2 (Ж); частота ремиссии ACR/EULAR 2010 (З)

Таблица 2. Рентгенологические показатели структурного повреждения суставов

Показатель	ЛВЛ 1 р./нед. (n=33)	ЛВЛ 1 р./2 нед. (n=26)	Плацебо/ ЛВЛ 1 р./2 нед. (n=30)
Изменение оценки mTSS (среднее значение±CO)	0,0±0,00	0,5±1,86	1,3±5,24
Пациенты без признаков рентгенологического прогрессирования, n (%)	33 (100)	23 (88,5)	28 (93,3)
Увеличение стадии рентгенологического повреждения по Штейнбрюккеру, n (%)	0	0	1 (3,33)

Примечание: ЛВЛ – левалимаб; 1 р./нед. – 1 раз в неделю; 1 р./2 нед. – 1 раз в 2 недели; CO – стандартное отклонение; mTSS – модифицированный общий счет Шарпа

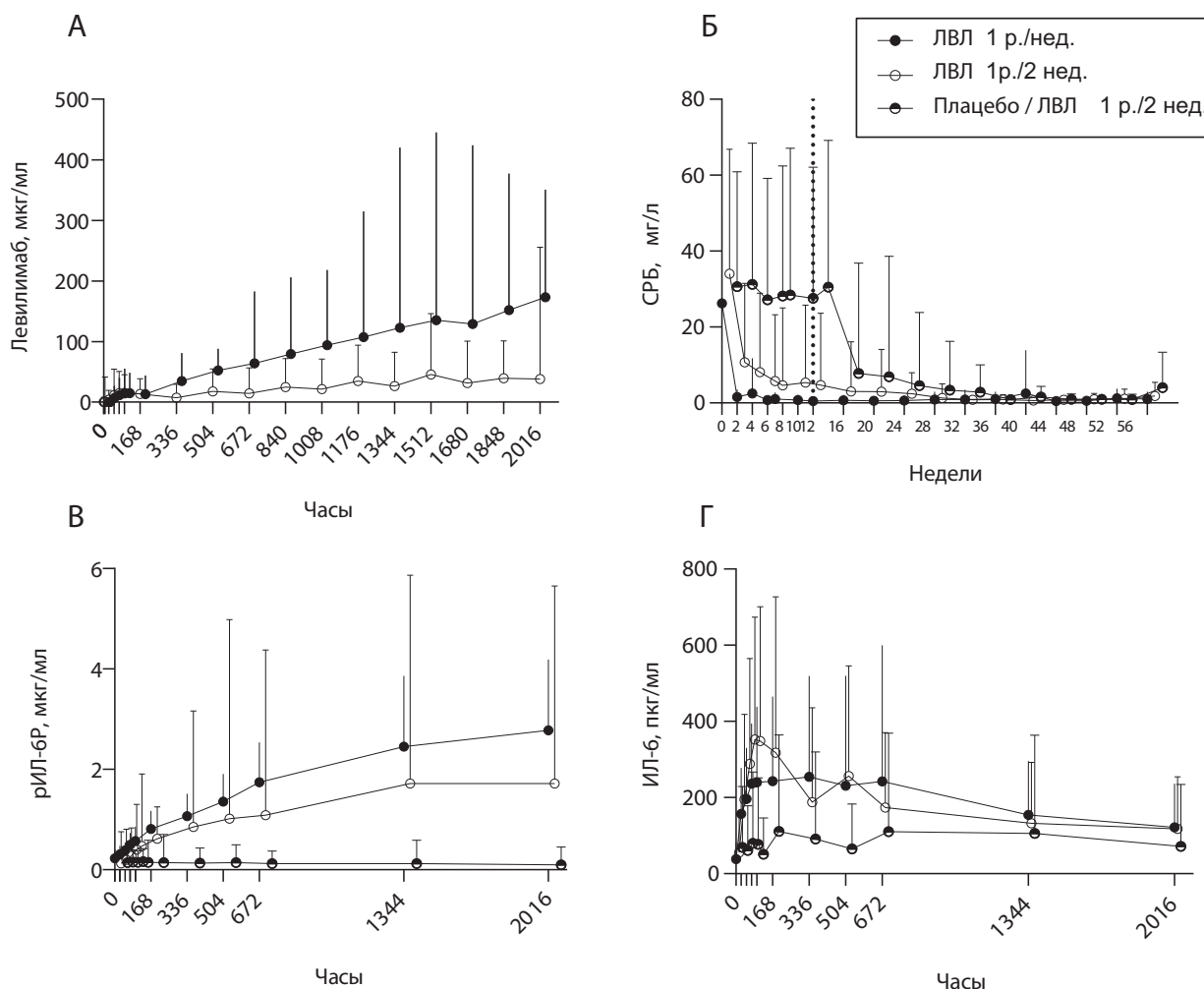


Рис. 4. Показатели фармакокинетики и фармакодинамики ЛВЛ: концентрации ЛВЛ (А), С-реактивного белка (СРБ) (Б), растворимого рецептора ИЛ-6, (рИЛ-6Р) (В) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) (Г)

В качестве маркеров фармакодинамики (ФД) использовали сыровоточные концентрации СРБ, рИЛ-6Р и ИЛ-6. Для всех анализируемых маркеров наблюдались статистически значимые ($p < 0,05$) различия между группами ЛВЛ и плацебо (рис. 4). Выявленное снижение концентрации СРБ в сыворотке наблюдалось для обоих режимов ЛВЛ (рис. 4 Б), однако время достижения минимальной концентрации СРБ было меньше в группе 1 р./нед., чем в группе 1 р./2 нед. (672 [96; 2016] и 1344 [204; 2016] ч соответственно; $p = 0,09$). Повышение концентраций рИЛ-6Р и ИЛ-6 в сыворотке наблюдалось только в группах ЛВЛ (рис. 4 В, Г), при этом различия в максимальной концентрации рИЛ-6Р (ЕТmax) между режимами дозирования 1 р./нед. и 1 р./2 нед. достигли

статистической значимости: 3,2 [1,9; 4,1] и 1,8 [1,5; 3,0] мкг/мл соответственно ($p = 0,01$).

Оценка безопасности

На протяжении ослепленного периода исследования отмечена хорошая переносимость ЛВЛ, профиль его безопасности был оценен как благоприятный. Как минимум одно НЯ зарегистрировано у 74,3% (26/35) пациентов в группе ЛВЛ 1 р./нед., у 65,7% (23/35) – в группе ЛВЛ 1 р./2 нед., и у 40,0% (14/35) – в группе плацебо [15].

В таблице 3 обобщены результаты оценки безопасности в группах ЛВЛ 1 р./нед. и ЛВЛ 1 р./2 нед. в течение 56-недельного периода исследования, а также в группе

платцебо/ЛВЛ 1 р./2 нед. в течение 44 недель применения ЛВЛ. Наиболее частыми НЯ являлись лабораторные отклонения (преимущественно 1–2-й степени тяжести), такие как нейтропения, повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гиперхолестеринемия и повышение уровня триглицеридов.

Изменение лабораторных показателей. Через 2 недели от начала терапии ЛВЛ наблюдалось повышение средней концентрации гемоглобина на 5,9 и 3,8 г/л в группах ЛВЛ 1 р./нед. и ЛВЛ 1 р./2 нед. соответственно. К 12-й неделе прирост средней концентрации гемоглобина по сравнению с исходными значениями увеличился и составил 10,1 г/л (8,0%) и 8,7 г/л (7,4%) в группах ЛВЛ 1 р./нед. и ЛВЛ 1 р./2 нед. соответственно. В группе платцебо/ЛВЛ 1 р./2 нед. значения этого показателя снижались в среднем на 2,2 г/л (1,7%) (рис. 5А).

Абсолютное число нейтрофилов (АЧН). В группах ЛВЛ наблюдалось уменьшение АЧН (рис. 5Б, табл. 3), в большинстве случаев клинически незначимое. Случаев досрочного прекращения участия в исследовании в связи с уменьшением АЧН не было.

Ферменты печени. На фоне терапии ЛВЛ наблюдалось нарастание уровня АЛТ с последующей стабилизацией (рис. 4В, табл. 3). Динамика уровня АСТ имела аналогичную тенденцию.

Липиды. Как и при терапии другими ингибиторами ИЛ-6Р, применение ЛВЛ сопровождалось повышением концентрации общего холестерина и триглицеридов (рис. 4Г, табл. 3). В большинстве случаев отклонения соответствовали 1-й степени ($\leq 7,75$ ммоль/л).

Туберкулез. У 15 пациентов наблюдались положительные результаты теста IGRA с антигеном *M. tuberculosis*: у 14 пациентов – на 24-й неделе, у 1 – на 56-й неделе (табл. 3). 3 из них (1 – в группе ЛВЛ 1 р./2 нед., 2 – в группе платцебо/ЛВЛ 1 р./2 нед.) досрочно прекратили участие в исследовании из-за высокого риска реактивации латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ). На 24-й неделе 4 пациента (1 – в группе ЛВЛ 1 р./нед., 1 – в группе ЛВЛ 1 р./2 нед., 2 – в группе платцебо/ЛВЛ 1 р./2 нед.) получили профилактическое лечение изониазидом без прекращения участия в исследовании. В 7 случаях ЛТИ была исключена фтизиатром после проведения рентгенографии грудной клетки, и пациенты продолжили терапию исследуемым препаратом. У пациента с положительным результатом теста IGRA на 56-й неделе при рентгенографии грудной клетки и клинической оценке признаков активного туберкулеза обнаружено не было.

Инфекции. Инфекции выявлены у 7 (20,0%) и 4 (11,4%) пациентов в группах ЛВЛ 1 р./нед. и ЛВЛ 1 р./2 нед. соответственно (табл. 3).

Таблица 3. Общие данные по безопасности применения ЛВЛ на протяжении 56 недель исследования, n (%)

Показатель	ЛВЛ 1 р./нед., недели 0–56 (n=35)	ЛВЛ 1 р./2 нед., недели 0–56 (n=35)	Платцебо/ЛВЛ 1 р./2 нед., недели 0–56 (n=35)
НЯ/СНЯ	34 (97,1)	29 (82,9)	25 (71,4)
СНЯ	4 (11,4)	2 (5,7)	1 (2,9)
СНР	1 (2,9)	0	0
Тяжелые НЯ (3–5-й степени)	16 (45,7)	12 (34,3)	6 (17,1)
Лабораторные и инструментальные данные (всего)	26 (74,3)	27 (77,1)	21 (60,0)
Нейтропения (всего)	9 (25,7)	12 (34,3)	11 (31,4)
3-й степени	4 (11,4)	5 (14,3)	2 (5,7)
4-й степени	0	0	2 (5,7)
Повышение уровня АЛТ (всего)	7 (20,0)	8 (22,9)	5 (14,3)
3-й степени	2 (5,7)	3 (8,6)	2 (5,7)
Повышение уровня АСТ (всего)	3 (8,6)	3 (8,6)	3 (8,6)
3-й степени	0	1 (2,9)	1 (2,9)
Гиперхолестеринемия (всего)	13 (37,1)	11 (31,4)	4 (11,4)
3-й степени	1 (2,9)	2 (5,7)	0
Гипертриглицеридемия (всего)	7 (20,0)	5 (14,3)	5 (14,3)
3-й степени	4 (11,4)	2 (5,7)	0
Положительный тест высвобождения гамма-интерферона	4 (11,4)	5 (14,3)	5 (14,3)
Положительная туберкулиновая проба	0	1 (2,9)	0
Инфекции и инвазии (всего)	7 (20,0)	4 (11,4)	8 (22,9)
Пневмония (всего)	2 (5,7)	0	0
3-й степени	1 (2,9)	0	0
Абсцесс IV пальца стопы (2-й степени)	0	0	1 (2,9)
Бартолинит (2-й степени)	1 (2,9)	0	0
Генитальный герпес (2-й степени)	0	0	1 (2,9)
Латентный туберкулез (2-й степени)	0	1 (2,9)	0
Досрочное прекращение лечения по причинам, связанным с безопасностью	0	4 (11,4)	2 (5,7)
Смерть	0	2 (5,7)	0
Местные реакции	2 (5,7)	1 (2,9)	1 (2,9)

Примечание: НЯ – нежелательное явление; СНЯ – серьезное нежелательное явление; СНР – серьезная нежелательная реакция; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза

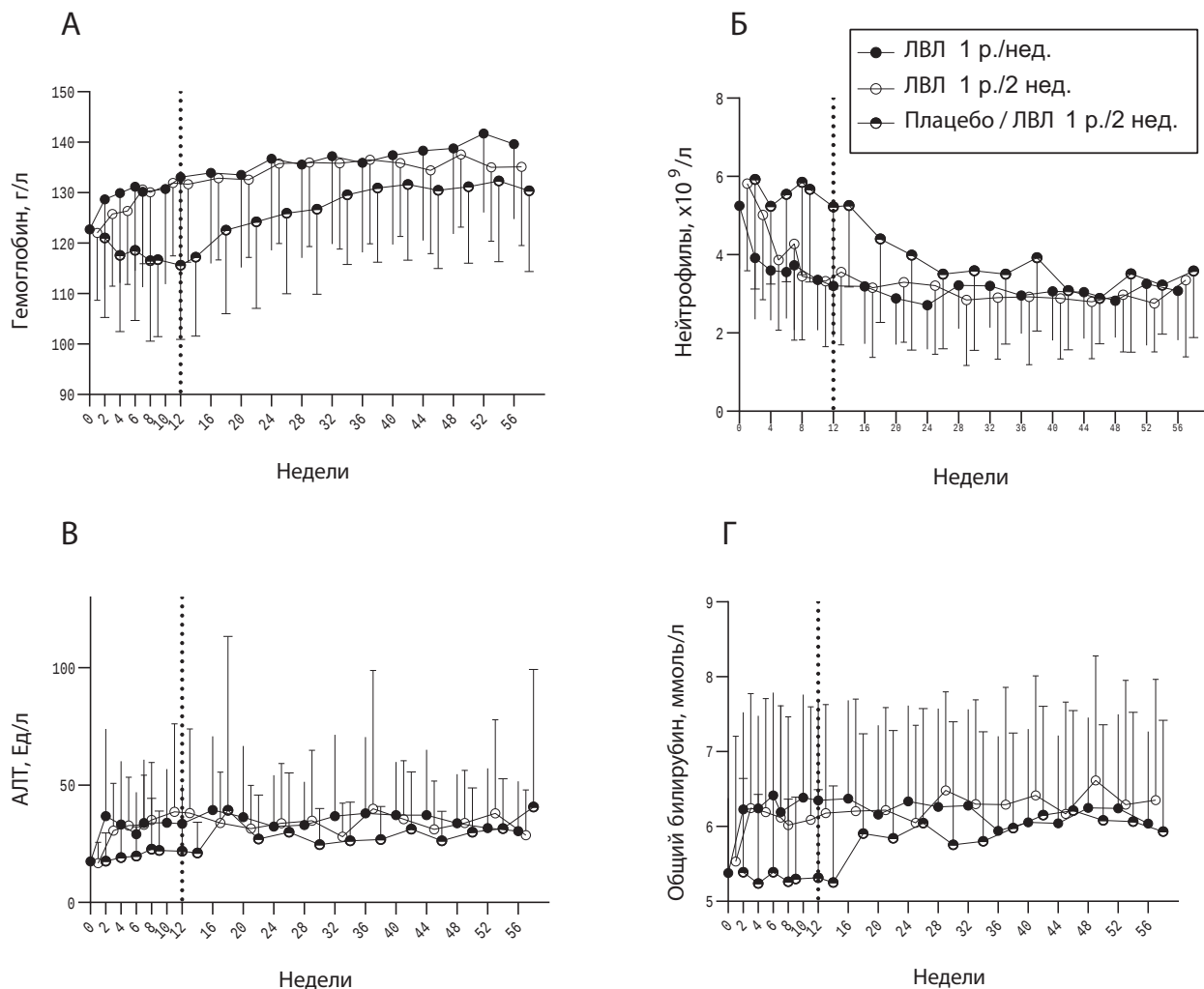


Рис. 5. Динамика лабораторных показателей: концентрация гемоглобина (А); абсолютное число нейтрофилов (Б); концентрация АЛТ (В); концентрация общего холестерина (Г)

Случаи смерти. В группе ЛВЛ 1 р./2 нед. зафиксированы 2 летальных исхода, обусловленных острой сердечной недостаточностью у 55-летней женщины и острой ишемией миокарда у 57-летнего мужчины. Ни один из этих случаев не был расценен исследователями как связанный с исследуемым лечением.

Местные реакции клинически проявлялись гиперемией, инфильтрацией, зудом или их сочетанием. В группе ЛВЛ 1 р./нед. сообщалось о двух эпизодах местных реакций, один из которых привел к досрочному выбыванию пациента из исследования. В группах ЛВЛ 1 р./2 нед. и плацебо/ЛВЛ 1 р./2 нед. зарегистрировано по 1 эпизоду.

Досрочное прекращение участия в исследовании, связанное с безопасностью

6 пациентов досрочно прекратили участие в исследовании по причине НЯ. В группе ЛВЛ 1 р./2 нед. зафиксированы 4 (11,43%) случая, 2 из которых были обусловлены НЯ 5-й степени, 1 — рецидивирующей местной реакцией, 1 — подозрением на реактивацию ЛТИ. В группе плацебо/ЛВЛ 1 р./2 нед. в связи с подозрением на реактивацию ЛТИ из исследования выбыли 2 (5,71%) пациента. В группе ЛВЛ 1 р./нед. случаев досрочного прекращения участия в исследовании по причинам, связанным с безопасностью, не было (табл. 3).

Иммуногенность

Антитела против ЛВЛ у пациентов, принимавших участие в исследовании, не были выявлены ни в одной из временных точек.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование AURORA представляло собой 56-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование фазы II, направленное на оценку эффективности, безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики ЛВЛ, оригинального моноклонального антитела к ИЛ-6Р, у пациентов с активным РА и неадекватным ответом на МТ.

Анализ эффективности показал, что подкожное введение ЛВЛ в фиксированной дозе 162 мг 1 р./нед. или 1 р./2 нед. демонстрирует превосходство данного препарата над плацебо. На неделе 12 ответ ACR20 был достигнут у 77,1 и 57,1% пациентов, получавших ЛВЛ 1 р./нед. и 1 р./2 нед. соответственно, что значительно превышает ответ в группе плацебо (17,1%). Исследование не имело достаточной мощности для сравнения режимов дозирования 1 р./нед. и 1 р./2 нед., однако анализ эффективности показал, что терапевтический ответ был численно лучше

у пациентов, получавших ЛВЛ еженедельно (рис. 3). Так, на неделе 8 превосходство над плацебо по ответу ACR20 наблюдалось только в группе ЛВЛ 1 р./нед. Число пациентов, достигших ответа ACR50/70, ремиссии и низкой активности заболевания, было выше в группе более частого режима введения на протяжении всего исследования, однако достижение статистической значимости было определено не по всем показателям и временным точкам из-за ограниченного числа участников исследования. Частота достижения ремиссии РА (по EULAR 2011) была сопоставима на 52-й неделе терапии в группах ЛВЛ 1 р./нед. и ЛВЛ 1 р./2 нед., но, несмотря на отсутствие статистической значимости различий, в группе ЛВЛ 1 р./нед. наблюдались численно более высокие значения этого показателя на неделях 24, 36 и 48, что подтверждает более быстрый клинический ответ при еженедельном введении. На основании полученных результатов было сделано заключение о большем терапевтическом потенциале еженедельного режима дозирования ЛВЛ для достижения целей терапии — низкой активности и ремиссии РА.

При исследовании ФК были выявлены более высокие концентрации ЛВЛ у пациентов в группе ЛВЛ 1 р./нед., сопровождавшиеся более высоким уровнем рИЛ-6Р и ранним снижением концентрации СРБ. У 68,6% пациентов в группе ЛВЛ 1 р./нед. и 54,3% пациентов в группе ЛВЛ 1 р./2 нед. уровень СРБ снижался до неопределяемых значений.

Для других ингибиторов ИЛ-6Р была показана эффективность, в целом не зависящая от применения ГИБП в анамнезе [13, 16]. Около 20% пациентов популяции ИТТ в исследовании AURORA ранее получали ГИБП, однако подгрупповой анализ эффективности в зависимости от предшествующей терапии ГИБП не проводился из-за ограниченного размера выборки и будет выполнен в рамках последующих исследований.

Значимым наблюдением стала низкая частота ответа в группе плацебо на неделе 12. Принимая во внимание более высокий ответ на плацебо в других исследованиях ингибиторов ИЛ-6Р [17, 18], дизайн исследования AURORA предусматривал дополнительные меры, направленные на исключение влияния сопутствующей терапии МТ на результаты оценки эффективности. Перед подписанием ИС пациенты должны были получать МТ как минимум в течение 3 месяцев, из них как минимум 4 недели — в стабильной дозе. Все включенные в исследование пациенты в течение 4–6 недель скрининга получали предоставленный спонсором МТ в той же дозе и лекарственной форме, что и в предыдущие 3 месяца, после чего проводилась оценка активности РА. Рандомизации в исследование подлежали только пациенты сохраняющейся активностью РА.

ЛВЛ показал ожидаемый для класса ингибиторов ИЛ-6Р профиль безопасности. Наиболее частыми НЯ были

отклонения лабораторных показателей, включая нейтропению, повышение активности печеночных ферментов (АЛТ/АСТ) и повышение уровня липидов. Уровни печеночных трансаминаз повышались в 1,5–2 раза по сравнению с исходным значением. Случаев лекарственно-индуцированного повреждения печени (одновременного повышения уровня АЛТ или АСТ ≥ 3 норм с повышением уровня общего билирубина больше 2 норм) зарегистрировано не было. Повышение концентрации общего холестерина по сравнению с исходным уровнем наблюдалось примерно у 15–20% пациентов. Следует отметить, что опубликованные данные по безопасности зарегистрированных ингибиторов ИЛ-6Р свидетельствуют об отсутствии связи между повышением концентраций липидов и риском сердечно-сосудистых заболеваний [19, 20].

ВЫВОДЫ

Клиническая эффективность ЛВЛ, подтвержденная результатами оценки ФК и ФД, наряду с профилем безопасности, ожидаемым для семейства ингибиторов ИЛ-6Р, является основанием для дальнейшего исследования ЛВЛ в рамках фазы 3.

ЛВЛ, применяемый один раз в неделю или один раз в две недели, в комбинации с МТ у пациентов с активным резистентным к метотрексату РА продемонстрировал превосходство в эффективности над комбинацией МТ с плацебо. Еженедельный режим введения ЛВЛ показал несколько лучшие результаты, чем режим введения 1 р./2 нед., как по времени достижения, так и по величине ответа на терапию. Подтверждена нелинейная ФК ЛВЛ, типичная для ингибиторов ИЛ-6Р, при этом режим введения 1 р./нед. характеризовался более высокой экспозицией и биологической активностью. Профиль безопасности ЛВЛ был сопоставим с безопасностью других ингибиторов ИЛ-6Р. Режим дозирования 1 раз в неделю был выбран для подтверждающего исследования III фазы.

Дополнительная информация

Авторы Е.А. Докукина, Ю.Н. Линькова, Н.А. Кривонова, П.С. Пухтинская, А.В. Еремеева, А.В. Зинкина-Орихан, А.А. Луцкий являются сотрудниками компании ЗАО «БИОКАД».

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование выполнено при спонсорской поддержке ЗАО «БИОКАД». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также в принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ (ред.). Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.; 2016:17–57. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology: Russian clinical guidelines. Moscow; 2019:17–57 (In Russ.)].
2. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1
3. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–1858. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2
4. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, 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

5. Listing J, Strangfeld A, Rau R, Kekow J, Gromnica-Ihle E, Klopsch T, et al. Clinical and functional remission: even though biologics are superior to conventional DMARDs overall success rates remain low – results from RABBIT, the German biologics register. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):R66. doi: 10.1186/ar1933
6. Paulshus Sundlisaeter N, Olsen IC, Aga AB, Hammer HB, Uhlig T, van der Heijde D, et al. Predictors of sustained remission in patients with early rheumatoid arthritis treated according to an aggressive treat-to-target protocol. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(11):2022-2031. doi: 10.1093/rheumatology/key202
7. Khlyabova P, Ereemeeva A, Lutskii A, Dokukina E, Chernyaeva E, Ivanov R. SAT0040: Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of bcd-089, novel monoclonal anti-IL6 receptor antibody: results from the first-in-human single dose escalation study in healthy volunteers. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(Suppl 2):884-885. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.2410
8. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-2581. doi: 10.1002/art.27584
9. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38(6):727-735. doi: 10.1002/art.1780380602
10. Heegaard C, Dreyer L, Egsmose C, Madsen OR. Test-retest reliability of the disease activity score 28 CRP (DAS28-CRP), the simplified disease activity index (SDAI) and the clinical disease activity index (CDAI) in rheumatoid arthritis when based on patient self-assessment of tender and swollen joints. *Clin Rheumatol*. 2013;32(10):1493-1500. doi: 10.1007/s10067-013-2300-9
11. Bykerk VP, Massarotti EM. The new ACR/EULAR remission criteria: rationale for developing new criteria for remission. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(Suppl 6):vi16-vi20. doi: 10.1093/rheumatology/kes281
12. van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol*. 2000;27(1):261-263.
13. Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, Rell-Bakalarska M, Martincova R, Fiore S, et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: Results of a phase III study. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(6):1424-1437. doi: 10.1002/art.39093
14. Kivitz A, Olech E, Borofsky M, Zazueta BM, Navarro-Sarabia F, Radominski SC, et al. Subcutaneous tocilizumab versus placebo in combination with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(11):1653-1661. doi: 10.1002/acr.22384
15. Mazurov V, Zotkin E, Ilivanova E, Kropotina T, Plaksina T, Nesmeyanova O, et al. FRI0108 Short-term efficacy of BCD-089, novel monoclonal anti-IL6 receptor antibody, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: 12-week results of phase 2 AURORA Study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(Suppl 2):721.
16. Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y, Castelar-Pinheiro GD, Brzezicki J, Hrycaj P, et al. Sarilumab and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response or intolerance to tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(2):277-290. doi: 10.1002/art.39944
17. Huizinga TW, Fleischmann RM, Jasson M, Radin AR, van Adelsberg J, Fiore S, et al. Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL6R alpha in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: efficacy and safety results from the randomised SARIL-RA-MOBILITY Part A trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1626-1634. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204405
18. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Broll J, Balint G, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin 6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2817-2829. doi: 10.1002/art.22033
19. Castagne B, Viprey M, Martin J, Schott AM, Cucherat M, Soubrier M. Cardiovascular safety of tocilizumab: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(8):e0220178. doi: 10.1371/journal.pone.0220178
20. Giles JT, Sattar N, Gabriel S, Ridker PM, Gay S, Warne C, et al. Cardiovascular safety of tocilizumab versus etanercept in rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(1):31-40. doi: 10.1002/art.41095

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

Зоткин Е.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>

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

Кундер Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6391-7703>

Сорока Н.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9915-2965>

Поварова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7304-6769>

Плаксина Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6927-1752>

Несмеянова О.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5599-8248>

Иливанова Е.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9312-3768>

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

Докукина Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6759-673X>

Линькова Ю.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5463-1022>

Кравцова Н.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6250-5774>

Пухтинская П.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9790-8207>

Зинкина-Орихан А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8499-2232>

Луцкий А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2884-1568>

Ассоциация полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* с синдесмофитами позвоночника у больных анкилозирующим спондилитом

М.Ю. Крылов, Ш.Ф. Эрдес

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, Kashirskoye shosse, 34A

Контакты: Крылов Михаил Юрьевич, mekry@yandex.ru

Contacts: Mikhail Krylov, mekry@yandex.ru

Поступила 14.09.2020
Принята 16.03.2021

Цель исследования — изучить возможную ассоциацию полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* с синдесмофитами (СМФ) позвоночника у больных анкилозирующим спондилитом (АС).

Материалы и методы. В исследование включены 100 больных АС (79 мужчин, 21 женщина). Все пациенты были HLA-B27-позитивны; средний возраст составил $39,6 \pm 10,0$ года, средняя длительность заболевания — $60,4 \pm 28,4$ мес. Изучена ассоциация полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* с синдесмофитами шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника. Для генотипирования полиморфизма rs7574865 использован метод аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ).

Результаты. Корреляционный анализ Спирмена показал статистически значимую слабую положительную связь между СМФ в грудном отделе позвоночника (гСМФ) и полиморфизмом rs7574865 гена *STAT4* ($r=0,23$; $p=0,022$). Частота носителей генотипа GT в группе пациентов с гСМФ была статистически значимо ниже, чем в группе без гСМФ (28,2% и 50,8% соответственно; $p=0,025$). Носительство генотипа GT у пациентов с АС снижало риск образования гСМФ (отношение шансов (ОШ)=0,31), и этот генотип являлся протективным. Не выявлено статистически значимой связи изученного полиморфизма с СМФ шейного и поясничного отделов позвоночника. Пациенты с гСМФ были статистически значимо старше по возрасту, имели большую длительность заболевания и более высокий функциональный индекс BASFI по сравнению с пациентами без гСМФ.

Заключение. Генетическое тестирование полиморфизма rs7574865 G/T гена *STAT4* у пациентов с АС открывает возможность его использования в качестве предиктора рентгенологического прогрессирования структурных изменений в грудном отделе позвоночника.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, полиморфизм гена *STAT4*, синдесмофиты

Для цитирования: Крылов МЮ, Эрдес ШФ. Ассоциация полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* с синдесмофитами позвоночника у больных анкилозирующим спондилитом. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):152–157.

ASSOCIATION OF RS7574865 POLYMORPHISM OF THE *STAT4* GENE WITH SYNDESMOPHYTES OF THE SPINE IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

Mikhail Yu. Krylov, Shandor F. Erdes

Objective. The aim of the investigation was to study the possible association of the rs7574865 polymorphism of the *STAT4* gene with syndesmophytes (SMP) of the spine in patients with ankylosing spondylitis (AS).

Subjects and methods. The study included a cohort of 100 patients, 79 men and 21 women with a diagnosis of AS. All patients were positive for the HLA-B27 antigen, had a mean age of 39.6 ± 10.9 years and a mean disease duration of 60.4 ± 28.4 months. The association of the rs7574865 polymorphism of the *STAT4* gene with the SMP of the cervical, thoracic and lumbar spine was studied. For genotyping of the rs7574865 polymorphism, the method of allele-specific polymerase chain reaction in real time (RT-PCR) was used.

Results. Spearman's correlation analysis showed a statistically significant positive relationship between SMP in the thoracic spine and rs7574865 polymorphism of the *STAT4* gene ($r=0.23$; $p=0.022$). The frequency of GT genotype carriers in the group of patients with thoracic spine trSMP(+) was statistically significantly lower than in the alternative group trSMP(–) (28.2% and 50.8%, respectively; $p=0.025$). Carriage of the GT genotype in patients with AS reduced the risk of trSMP(+) formation in the thoracic spine (OR=0.31) and this genotype was protective. No reliably significant association of the studied polymorphism with SMP of the cervical and lumbar spine was found. Patients with trSMP(+) were statistically significantly older in age, had a longer duration of the disease and a higher functional BASFI index compared with patients without trSMP(–).

Conclusion. Genetic testing of the rs7574865 G/T polymorphism of the *STAT4* gene in patients with AS opens up the possibility of using this polymorphism as a genetic marker-predictor — X-ray progression of structural changes in the thoracic spine.

Key words: ankylosing spondylitis, *STAT4* gene polymorphism, syndesmophytes

For citation: Krylov MYu, Erdes SF. Association of rs7574865 polymorphism of the *STAT4* gene with spinal syndesmophytes in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):152–157 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2021-152-157

Анкилозирующий спондилит (АС) — один из представителей группы гетерогенных воспалительных ревматических заболеваний, преимущественно поражающий осевую скелет и ассоциированный с хронической воспалительной болью в спине [1, 2]. Наиболее характерной особенностью повреждения позвоночника при АС является образование синдесмофитов (СМФ). Рост СМФ происходит очень медленно, и не все СМФ приводят к образованию костных мостиков между соседними телами позвонков. Полное сращение позвонков в поясничном и шейном отделах позвоночника развивается примерно у 40% больных при длительности болезни более 40 лет [3]. Лечение таких пациентов преследует несколько целей: контроль над болью; сохранение функции и качества жизни; предотвращение сопутствующих заболеваний и новых структурных повреждений позвоночника. Существует несколько предикторов прогрессирования структурных изменений позвоночника. К их числу относятся мужской пол, курение, большая длительность заболевания, более старший возраст на момент начала терапии, выраженные функциональные нарушения по индексу BASFI [4]. В обзоре, посвященном механизмам патогенеза АС, были проанализированы генетические компоненты, биомаркеры воспаления и ремоделирования тканей, цитокины и другие иммунные медиаторы, включая параметры ангиогенеза и аутоантитела, которые могут улучшить диагностику, прогноз и результаты лечения АС [5]. Показано, что в развитии АС, кроме *HLA-B27*, участвуют и другие гены, такие как *ERAP1,2*, *IL23R*, *IL-12*. Медиаторы костного ремоделирования и гомеостаза привлекают внимание исследователей как системные биомаркеры роста СМФ. Сигнальный путь Wingless (Wnt) является ключевым регулятором клеточной пролиферации и эмбриогенеза, причем некоторые Wnt-белки способствуют образованию остеобластов и усиливают формирование костной ткани. Ингибиторами этого пути являются белок Dickkopf-1 (DKK-1), склеростин и секретируемые Frizzled-родственные белки. Белок DKK-1 также стимулирует остеопротегерин, что способствует усилению остеокластогенеза. На экспериментальных моделях артрита повышение уровня DKK-1 приводит к резорбции кости [6], а блокада DKK-1 вызывает анкилоз крестцово-подвздошных суставов [7]. Помимо своей основной роли в ангиогенезе, сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР) способствует восстановлению кости. По нашим данным, у пациентов с АС носители генотипа ТТ полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* имели статистически значимо более высокие показатели активности, чем носители генотипов GG и GT при сравнении уровня С-реактивного белка (СРБ) ($p=0,001$ и $p=0,005$ соответственно), индексов Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ($p=0,0001$ и $p=0,009$ соответственно) и Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS-СРБ) ($p=0,009$ и $p=0,001$ соответственно) [8]. Высокая активность заболевания (BASDAI>4 и ASDAS-СРБ>3,5) ассоциировалась с высокой частотой аллеля Т ($p=0,046$ и $p=0,004$ соответственно). На этом основании нами было выдвинуто предположение о наличии связи между полиморфизмом rs7574865 (G/T) гена *STAT4* и структурными костными изменениями позвоночника.

Цель исследования — изучить возможную ассоциацию полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* с наличием синдесмофитов у больных анкилозирующим спондилитом.

Материалы и методы

Обследовались больные, находившиеся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2016–2017 гг. В группе было 100 пациентов (79 мужчин, 21 женщина) с диагнозом АС, соответствующим модифицированным Нью-Йоркским критериям [9]. Все больные были HLA-B27-позитивны, их возраст составлял в среднем $39,6 \pm 10,9$ года, длительность заболевания — $60,4 \pm 28,4$ мес. Для оценки активности АС использовались индексы BASDAI, ASDAS и Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). Регистрировались скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровень СРБ. Наличие СМФ, их количество в шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника оценивалось по рентгенограммам.

Характеристика больных

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Из исследования были исключены больные моложе 18 лет, с двумя и более аутоиммунными заболеваниями, сахарным диабетом, заболеваниями печени и щитовидной железы.

Рентгенологическое исследование. СМФ на рентгенограммах определялись как костные образования, ассоциированные с телами позвонков без вовлечения межпозвоночных дисков. На основании рентгенологической картины были выделены группы больных с наличием или отсутствием СМФ в шейном (шСМФ), грудном (гСМФ) и поясничном (пСМФ) отделах.

Иммунологические исследования. СОЭ определялась по Вестергрену, уровень СРБ — высокочувствительным иммунонефелометрическим методом.

Генотипирование rs7574865 полиморфизма гена *STAT4*. У всех пациентов при поступлении в клинику были взяты образцы венозной крови. ДНК выделяли из свежих или замороженных образцов крови с помощью коммерческого набора «ГС-генетика» (ДНК Технология, Москва). Полиморфизм rs7574865 гена *STAT4* был изучен с помощью аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ). Дизайн праймеров и меченных зондов, их синтез и условия амплификации были разработаны в компании «ЗАО СИНТОЛ» (Москва).

Таблица 1. Характеристика больных

Параметры	Значение
Пол: мужчины/женщины, <i>n</i>	79/21
Возраст, лет, $M \pm \delta$	$39,6 \pm 10,0$
Длительность заболевания, $M \pm \delta$ (мес.)	$60,4 \pm 28,4$
СМФ (+), <i>n</i> (%)	75 (75)
СМФ (–), <i>n</i> (%)	25 (25)
СМФ (+) в шейном, грудном и поясничном отделах одновременно, <i>n</i> (%)	18 (24)
СМФ (+) только в шейном отделе, <i>n</i> (%)	12 (16)
СМФ (+) только в грудном отделе, <i>n</i> (%)	19 (25,3)
СМФ (+) только в поясничном отделе, <i>n</i> (%)	26 (34,7)
BASDAI, $M \pm \delta$	$4,9 \pm 2,2$
ASDAS-СРБ, $M \pm \delta$	$3,4 \pm 1,7$
BASFI, $M \pm \delta$	$6,0 \pm 2,7$
СОЭ, Ме [25-й; 75-й процентиля] (мм/ч)	15 [7; 35]
СРБ, Ме [25-й; 75-й процентиля] (мг/л)	14,1 [5; 45]

Примечание: СМФ (+) – синдесмофиты обнаружены; СМФ (–) – синдесмофиты не обнаружены

Таблица 2. Демографические и клинико-инструментальные показатели пациентов при наличии и отсутствии СМФ

Показатели	СМФ (+) (n=75)	СМФ (-) (n=25)	p
Возраст, M±δ (годы)	42,0±10,8	32,3±7,4	<0,001
Длительность заболевания, M±δ (мес.)	58,4±28,3	39,6±24,0	0,004
СОЭ, Ме [25-й; 75-й процентиля] (мм/ч)	16 [8; 36]	8 [6; 35]	нз
СРБ, Ме [25-й; 75-й процентиля] (мг/л)	16,7 [6,1; 47]	10,9 [2,8; 29,5]	нз
BASDAI, M±δ	5,0±2,1	5,6±2,6	нз
ASDAS, M±δ	3,0±1,5	3,5±1,8	нз
BASFI, M±δ	5,4±2,5	4,8±3,0	нз

Примечание: СМФ (+) – синдесмофиты обнаружены; СМФ (-) – синдесмофиты не обнаружены; нз – различия статистически не значимы

Таблица 3. Демографические и клинические параметры при наличии и отсутствии СМФ в разных отделах позвоночника, M±δ

Показатели	шСМФ (+) (n=30)	шСМФ (-) (n=70)	гСМФ (+) (n=39)	гСМФ (-) (n=61)	пСМФ (+) (n=44)	пСМФ (-) (n=56)
Возраст, годы	44,9±10,4 p=0,001	37,3±10,4	43,9±10,2 p=0,001	36,8±10,5	40,1±11,0 нз	37,1±9,9
Длительность заболевания, мес.	69,6±24,6 p=0,001	46,7±27,3	61,0±23,3 p=0,037	48,9±29,8	53,3±32,0 нз	48,7±27,4
BASDAI	5,3±2,3 нз	5,1±2,2	4,9±2,2 нз	5,3±2,2	4,7±2,1 нз	5,2±2,3
ASDAS	3,7±1,7 нз	3,5 ±1,5	3,4±1,7 нз	3,6±1,5	3,4 ±1,4 нз	3,5±1,5
BASFI	6,3±2,6 p=0,008	4,8±2,5	6,0±2,7 p=0,025	4,8±2,5	5,1±2,7 нз	4,9±2,6

Примечание: шСМФ (+), гСМФ (+), пСМФ (+) – наличие СМФ в шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника соответственно; шСМФ (-), гСМФ (-), пСМФ (-) – отсутствие СМФ в шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника соответственно; нз – различия статистически не значимы

Статистический анализ. Клинические фенотипы были представлены как дихотомические вариabельности. Нормальность распределения изученных количественных переменных определялась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Базовые количественные переменные (возраст и длительность заболевания) были представлены как M±δ, остальные – как Ме [25-й; 75-й процентиля]. Различия между двумя группами пациентов оценивались с помощью парного критерия χ^2 . Ассоциации между полиморфизмом rs7574865 гена *STAT4* и количественными вариabельностями были изучены с использованием непараметрических тестов (критерии Манна – Уитни или Краскела – Уоллиса). Корреляционная связь между полиморфизмом гена *STAT4* и клиническими вариabельностями была изучена с помощью непараметрического метода Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. При малых значениях вариabельностей был использован двухсторонний критерий Фишера. Различия в распределении частот генотипов в разных группах больных были оценены с помощью критерия χ^2 . Определялось отношение шансов (ОШ) наличия СМФ в зависимости от носительства исследованных генотипов. Для статистического анализа использовался пакет программ Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США).

Результаты

СМФ в каком-либо отделе позвоночника были обнаружены у 75 из 100 пациентов (табл. 2).

Данные, представленные в таблице, позволяют говорить о значимой связи наличия СМФ с возрастом и длительностью заболевания.

Сравнение демографических и клинико-инструментальных показателей пациентов при наличии и отсутствии

СМФ в разных отделах позвоночника представлено в таблице 3. Больные с шСМФ были значимо старше, имели большую длительность заболевания и более высокий функциональный индекс BASFI, чем пациенты без шСМФ ($p=0,001$, $p=0,0001$ и $p=0,008$ соответственно). Сходные различия отмечались при наличии и отсутствии гСМФ ($p=0,001$, $p=0,038$ и $p=0,023$ соответственно). У пациентов, имевших и не имевших пСМФ, статистически значимые различия анализируемых параметров не выявлены. Мы не нашли связи наличия СМФ с уровнем СРБ и СОЭ. Наши данные подтвердили связь мужского пола с образованием СМФ: они выявлялись у 83% мужчин и 17% женщин.

Пациенты с шСМФ и гСМФ были статистически значимо старше, имели большую длительность заболевания и более высокий функциональный индекс BASFI по сравнению с пациентами без СМФ. Корреляционный анализ показал статистически значимую слабую положительную связь наличия гСМФ с полиморфизмом rs7574865 гена *STAT4* ($r=0,23$; $p=0,022$). Частота полиморфизма *STAT4* гена в зависимости от наличия СМФ в разных отделах позвоночника представлена в таблице 4.

Распределение частот генотипов в группах контроля и пациентов находилось в соответствии с законом Харди – Вайнберга при использовании χ^2 -теста. В общей группе пациентов с СМФ частота гетерозиготного генотипа GT (37,3%) была ниже по сравнению с группой больных без СМФ (референс-группа), однако различия были статистически не значимы ($p=0,101$). В группе пациентов с гСМФ в частота генотипа GT была статистически значимо ниже по сравнению с общей группой больных без СМФ, и этот генотип был оценен нами как протективный, снижающий вероятность возникновения СМФ в грудном отделе позвоночника (ОШ=0,33; 95% ДИ: 0,10–1,08; $p=0,038$). Отмечен

Таблица 4. Распределение частот генотипов полиморфизма rs7574865 гена STAT4 в общей группе больных с СМФ и без них и в группах с СМФ в разных отделах позвоночника

Исследуемые группы	Генотипы, n (%)			ОШ (95% ДИ)	p
	GG	GT	TT		
СМФ (+) (n=75)	41 (54,7)	28 (37,3)	6 (8,0)	0,47 (0,17–1,29)	0,101
СМФ (–) (n=25)	10 (40,0)	14 (56,0)	1 (4,0)	референс-группа	
шСМФ (n=30)	16 (53,3)	10 (33,3)	4 (13,3)	0,39 (0,11–1,34)	0,157
гСМФ (n=37)	22 (61,5)	11 (28,2)	4 (10,2)	0,33 (0,10–1,08)	0,038
пСМФ (n=44)	25 (56,8)	15 (34,1)	4 (9,1)	0,41 (0,13–1,25)	0,129

Примечание: СМФ (+) – синдесмофиты обнаружены; СМФ (–) – синдесмофиты не обнаружены; шСМФ – синдесмофиты шейного отдела позвоночника; гСМФ – синдесмофиты грудного отдела позвоночника; пСМФ – синдесмофиты поясничного отдела позвоночника; **сравниваемые частоты выделены полужирным шрифтом**; ДИ – доверительный интервал

тренд более низкой частоты этого генотипа в группах с шСМФ и пСМФ по сравнению с пациентами без СМФ, однако различия не достигали статистической значимости.

Таким образом, настоящее исследование показало, что наличие СМФ у пациентов с АС связано со статистически значимо более старшим возрастом и большей длительностью заболевания по сравнению с пациентами без СМФ. Сходные статистически значимые различия указанных параметров, включая более высокий показатель BASFi, наблюдались у пациентов с шСМФ и гСМФ по сравнению с больными без СМФ в этих отделах. Сравнение частот генотипов полиморфизма rs7574865 гена STAT4 в группах пациентов с гСМФ и без гСМФ выявило статистически значимо более низкую частоту носительства GT генотипа у больных с гСМФ ($p=0,038$). Гетерозиготный генотип GT, возможно, определяет протективный эффект в отношении образования СМФ в грудном отделе позвоночника (ОШ=0,33), и, следовательно, его наличие у пациента снижает вероятность возможного прогрессирования костных изменений позвоночника.

Генетическое тестирование полиморфных вариантов полиморфизма rs7574865 гена STAT4 может быть дополнительным инструментом мониторинга вероятного прогрессирования костных изменений позвоночника у пациентов с АС.

Обсуждение

В патогенезе АС участвуют генетические, средовые и демографические факторы, однако генетический фон индивидуума остается главной детерминантой при этом заболевании. Исследования показали наследственную природу АС, в основе которой лежит сильная ассоциация с лейкоцитарным антигеном HLA-B27. В то же время АС развивается только у 1–5% носителей аллеля HLA-B27, что указывает на существование других не-HLA-B27 генетических маркеров, участвующих в формировании предрасположенности к этому заболеванию.

Эти данные получили подтверждение в экспериментальных работах и исследованиях, в которых были получены доказательства участия гена STAT4 при многих аутоиммунных заболеваниях [10–13]. STAT4 является важной сигнальной молекулой для генов IL-12, IL-23 и IFN- γ , которые играют основную роль в развитии аутоиммунных заболеваний [14, 15].

Существует лишь ограниченное число исследований, изучавших связь полиморфизмов гена STAT4 с предрасположенностью к АС, и в русской популяции они малочисленны [8]. Рентгенологическое прогрессирование

костных изменений в позвоночнике значительно варьирует среди пациентов с АС. В исследованиях, проведенных ранее, изучались предикторы, влияющие на образование СМФ у этих пациентов. Сильным предиктором прогрессирования рентгенологических изменений позвоночника является наличие СМФ в начале исследования [4, 16]. Н. R. Kim и соавт. [17] показали, что низкая минеральная плотность (МПК) костной ткани и наличие СМФ являются независимыми предикторами развития новых СМФ через 2 года у молодых пациентов с АС. В начале исследования 16% пациентов с АС имели низкую МПК. Через 2 года новые СМФ образовались у 22% пациентов и чаще выявлялись у больных с низкой МПК по сравнению с нормальной. Многофакторный анализ показал, что наличие СМФ и низкая МПК в начале исследования были ассоциированы через 2 года после начала наблюдения с рентгенологическим прогрессированием костных изменений в позвоночнике (ОШ=5,5 и ОШ=3,5 соответственно). Мы не нашли связи между наличием СМФ и уровнем СРБ. Наши данные подтвердили связь мужского пола с образованием СМФ, которые встречались у 80% мужчин и 20% женщин. Нам не удалось найти исследований, связанных с участием генетических факторов в образовании СМФ. Вместе с тем ряд исследователей изучали роль медиаторов развития скелета и гомеостаза как системных биомаркеров, участвующих в росте СМФ. Ключевым регулятором клеточной дифференцировки и эмбриогенеза является сигнальный путь Wnt. Помимо других функций, Wnt-белки участвуют в дифференцировке остеобластов и усилении костеобразования. Ассоциации образования СМФ с сывороточными уровнями белков сигнального пути Wnt противоречивы, как и результаты обсервационных исследований ингибиторов фактора некроза опухоли α [18]. Среди других биомаркеров, ассоциированных с прогрессированием костных изменений позвоночника при АС, был изучен сывороточный уровень СЭФР [19]. Авторы показали, что его повышение является предиктором формирования новых СМФ. Изучалось также значение сывороточной матриксной металлопротеиназы-3 (ММР3) как предиктора прогрессирования структурных изменений позвоночника при АС [20]. Эти работы показали, что увеличение уровня в крови цитрулинированного и ММР3-деградированного фрагментов виментина может быть предиктором образования СМФ [21]. Уровень виментина сыворотки был статистически значимо повышен у больных АС по сравнению с контролем. При изучении содержания адипокинов при АС выявлено повышение уровня резистина и вистафина у пациентов с АС по сравнению с контролем [22].

Хотя вышеперечисленные исследования показали связь этих медиаторов с рентгенологическим прогрессированием, однако их независимые и комбинированные эффекты остаются неясными.

Заключение

Данные, полученные в исследовании, показывают, что полиморфизм rs7574865 гена *STAT4* ассоциирован с СМФ, наличие которых во многом определяет статус больных АС. Носительство генотипа GT полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* у пациентов с АС, возможно, является протективным фактором в отношении образования гСМФ. Генетическое тестирование полиморфных вариантов полиморфизма rs7574865 гена *STAT4* может быть дополнительным инструментом мониторинга вероятности прогрессирования костных изменений позвоночника у пациентов с АС. Полученные предварительные данные следует трактовать с осторожностью: они требуют дальнейшего

подтверждения на больших группах пациентов из разных этнических популяций, а также изучения других полиморфизмов гена *STAT4*.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Работа выполнена в рамках научной темы «Патогенетические особенности и персонализированная терапия анкилозирующего спондилита и псориатического артрита» (регистрационный № АААА-А19-119021190147-6).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрлес ШФ, Бадокин ВВ, Бочкова АГ, Бугрова ОВ, Гайдук ИЗ, Годзенко АА, и др. О терминологии спондилоартритов. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):657-660. [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, Bugrova OV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):657-660 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660
2. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011;377(9783):2127-2137. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60071-8
3. Jang H, Ward MM, Rucker AN, Reveille JD, Davis JC Jr, Weisman MH, et al. Ankylosing spondylitis: Patterns of radiographic involvement — A re-examination of accepted principles in a cohort of 769 patients. *Radiology*. 2011;258(1):192-198. doi: 10.1148/radiol.10100426
4. van Tubergen A, Ramiro S, van der Heijde D, Dougados M, Mielants H, Landewé R. Development of new syndesmophytes and bridges in ankylosing spondylitis and their predictors: A longitudinal study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(4):518-523. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200411
5. Pedersen S, Maksymowych W. The pathogenesis of ankylosing spondylitis: An update. *Curr Rheumatol Rep*. 2019;21(10):58. doi: 10.1007/s11926-019-0856-3
6. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med*. 2007;13(2):156-163. doi: 10.1038/nm1538
7. Uderhardt S, Diarra D, Katzenbeisser J, David JP, Zwerina J, Richards W, et al. Blockade of Dickkopf (DKK)-1 induces fusion of sacroiliac joints. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(3):592-597. doi: 10.1136/ard.2008.102046
8. Крылов МЮ, Старкова АС, Самаркина ЕЮ, Дубинина ТВ, Эрлес ШФ. Ассоциация показателей активности анкилозирующего спондилита в русской популяции пациентов с rs7574865-полиморфизмом гена *STAT4*. *Современная ревматология*. 2019;13(2):55-60. [Krylov MYu, Starkova AS, Samarkina EY, Dubinina TV, Erdes ShF. Association of indicators of ankylosing spondylitis activity in the Russian population of patients with rs7574865 polymorphism of the *STAT4* gene. *Sovremennaya revmatologia = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):55-60 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-55-60
9. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthr Rheum*. 1984;27(4):361-368. doi: 10.1002/art.1780270401
10. International Consortium for Systemic Lupus Erythematosus Genetics (SLEGEN), Harley JB, Alarcon-Riquelme ME, Criswell LA, Jacob CO, Kimberly RP, et al. Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in ITGAM, PTK, KIAA1542 and other loci. *Nat Genet*. 2008;40(2):204-210. doi: 10.1038/ng.81
11. Kobayashi S, Ikari K, Kaneko H, Kochi Y, Yamamoto K, Shimane K, et al. Association of *STAT4* with susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in the Japanese population. *Arthr Rheum*. 2008;58(7):1940-1946. doi: 10.1002/art.23494
12. Korman BD, Alba MI, Le JM, Alevizos I, Smith JA, Nikolov NP, et al. Variant form of *STAT4* is associated with primary Sjogren's syndrome. *Genes Immun*. 2008;9(3):267-270. doi: 10.1038/gene.2008
13. Zhao Y, Liu X, Liu X, Su Y, Li Y, Zhang X, et al. Association of *STAT4* gene polymorphism with increased susceptibility of rheumatoid arthritis in a northern Chinese Han subpopulation. *Int J Rheum Dis*. 2013;16(2):17884. doi: 10.1111/1756-185X.12093
14. Mathur AN, Chang HC, Zisoulis DG, Stritesky GL, Yu Q, O'Malley JT, et al. *STAT3* and *Stat4* direct development of IL-17-secreting Th cells. *J Immunol*. 2007;178(8):4901. doi: 10.4049/jimmunol.178.8.4901
15. Watford WT, Hissong BD, Bream JH, Kanno Y, Muul L, O'Shea JJ. Signaling by IL-12 and IL-23 and the immunoregulatory roles of *STAT4*. *Immunol Rev*. 2004;202:139-156. doi: 10.4049/jimmunol.178.8.4901
16. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthr Rheum*. 2012;64(5):1388-1398. doi: 10.1002/art.33465
17. Kim HR, Hong YS, Park SH, Ju JH, Kang KY. Low bone mineral density predicts the formation of new syndesmophytes in patients with axial spondyloarthritis. *Arthr Res Ther*. 2018; 20(1):231. doi: 10.1186/s13075-018-1731-8
18. Tan S, Wang R, Ward MM. Review: Syndesmophyte growth in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(4):326-332. doi: 10.1097/BOR.0000000000000179
19. Poddubnyy D, Conrad K, Haibel H, Syrbe U, Appel H, Braun J, et al. Elevated serum level of the vascular endothelial growth factor predicts radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2137-2143. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203824
20. Maksymowych WP, Landewe R, Conner-Spady B, Dougados M, Mielants H, van der Tempel H, et al. Serum matrix metallopro-

- teinase 3 is an independent predictor of structural damage progression in patients with ankylosing spondylitis. *Arthr Rheum.* 2007;56(6):1846-1853. doi: 10.1002/art.22589
21. Bay-Jensen AC, Karsdal MA, Vassiliadis E, Wichuk S, Marcher-Mikkelsen K, Lories R, et al. Circulating citrullinated vimentin fragments reflect disease burden in ankylosing spondylitis and have prognostic capacity for radiographic progression. *Arthr Rheum.* 2013;65(4):972-980. doi: 10.1002/art.37843
 22. Syrbe U, Callhoff J, Conrad K, Poddubnyy D, Haibel H, Junker S, et al. Adipokine serum levels in patients with ankylosing spondylitis and their relation to clinical parameters and radiographic spinal progression. *Arthr Rheum.* 2015;67(3):678-685. doi: 10.1002/art.38968

Крылов М.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9922-512>

Эрдес Ш.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>

Сравнительная характеристика клинико-лабораторных особенностей болезни Шёгрена с антицентромерными антителами и «классического» субтипа заболевания

Б.Д. Чальцев¹, В.И. Васильев², С.Г. Пальшина¹, А.В. Торгашина¹, Е.В. Сокол¹, Ю.И. Хван¹,
Е.Б. Родионова³, Т.Н. Сафонова⁴

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

²Клинико-диагностический центр МЕДСИ

123056, Российская Федерация, Москва, Грузинский пер., 3

³Лечебный Центр 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Тимура Фрунзе, 11

⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней» 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолово, 11а

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

²“MEDSI”, 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

³“Lechebny center”, 119021, Russian Federation, Moscow, Timura Frunze str., 11

⁴Research Institute of Eye Diseases, 119021, Russian Federation, Moscow, Rossolimo str., 11A

Контакты: Чальцев Богдан Дмитриевич,
e-mail: bodya92@inbox.ru

Contacts: Bogdan Chaltsev
e-mail: bodya92@inbox.ru

Поступила 20.01.2020
Принята 16.03.2021

Цель исследования — сравнить клинические и лабораторные проявления в двух группах пациентов с болезнью Шёгрена (БШ): с антицентромерными антителами (АЦА) и без них; сравнить частоту и клинико-лабораторные характеристики лимфом в этих двух группах.

Материалы и методы. В лаборатории интенсивных методов терапии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой находились под наблюдением 119 пациентов с АЦА-позитивной БШ (БШ-АЦА+). Диагноз БШ устанавливался на основании отечественных критериев 2001 г., ССД-критериев ACR/EULAR 2013 г.. Диагностика поражений печени осуществлялась на основании оценки общего и биохимического анализов крови, коагулограммы, определения антимитохондриальных антител (АМА), а также морфологического исследования биоптатов. Диагноз первичного билиарного холангита (ПБХ) устанавливался в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации по изучению заболеваний печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени. Лимфомы диагностировались по данным гистологического, иммуногистохимического и молекулярного исследований биоптатов пораженных органов, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения. У 37 из 119 пациентов диагностировано сочетание БШ с системной склеродермией (ССД), и они были исключены из дальнейшего анализа. Проведено сравнение клинико-лабораторных особенностей в группе БШ-АЦА+ ($n=82$) и группе с АЦА-негативной БШ (БШ-АЦА-; $n=64$). Представлена оценка клинико-лабораторных характеристик лимфом в группах БШ-АЦА+ ($n=14$) и БШ-АЦА- ($n=10$).

Результаты. В группе БШ-АЦА+ выявлен более поздний возраст дебюта заболевания; длительность болезни до выявления лимфомы не различалась. При БШ-АЦА+ обнаружены более низкая частота ревматоидного фактора (РФ), антител к Ro (анти-Ro) и La (анти-La), снижения содержания С3-компонента комплемента, гипергаммаглобулинемии, повышения концентрации IgG и С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов, лейкопении и анемии. 51,2% пациентов с БШ-АЦА+ были серонегативны как по анти-Ro и анти-La, так и по РФ. При БШ-АЦА+ обнаружена более высокая частота АМА и повышения концентрации IgM. Частота криоглобулинемии и моноклональной секреции не различалась. Частота рецидивирующих паротитов при БШ-АЦА+ была статистически значимо ниже, различий по частоте и выраженности других признаков поражения слюнных и слезных желез не было. ПБХ/эпителиит билиарных протоков в рамках БШ при БШ-АЦА+ выявлялся статистически значимо чаще. Поражение периферической нервной системы, легких, гипергаммаглобулинемическая пурпура, артралгии и аутоиммунный тиреоидит статистически значимо чаще выявлялись в группе БШ-АЦА-. В группе БШ-АЦА+ статистически значимо чаще встречался феномен Рейно, преимущественно с капилляроскопическими изменениями склеродермического типа. Разницы по частоте других признаков, характерных для ССД, не было. MALT-лимфомы диагностированы в исследуемых группах с одинаковой частотой. Пациенты с лимфомами при БШ-АЦА- характеризовались статистически значимо более выраженной лабораторной активностью. У всех пациентов с лимфомами в двух группах наблюдалось стойкое увеличение околоушных слюнных желез. Лимфомы одинаково часто развивались у пациентов с поздними стадиями поражения слюнных и слезных желез, системные проявления БШ в обеих группах встречались редко.

Выводы. БШ-АЦА+ является самостоятельным субтипом БШ, имеющим ряд существенных клинических и лабораторных отличий от «классического» варианта заболевания (БШ-АЦА-). АЦА при БШ ассоциированы с низкой частотой анти-Ro, анти-La и РФ, а также с повышенным риском ПБХ и лимитированной формы ССД. MALT-лимфомы при БШ-АЦА+ и БШ-АЦА- развиваются с одинаковой частотой при прогрессировании железистых изменений, независимо от наличия или отсутствия системных проявлений.

Ключевые слова: антицентромерные антитела, болезнь Шёгрена, системная склеродермия, первичный билиарный холангит, MALT-лимфома

Для цитирования: Чальцев БД, Васильев ВИ, Пальшина СГ, Торгашина АВ, Сокол ЕВ, Хван ЮИ, Родионова ЕБ, Сафонова ТН. Сравнительная характеристика клинико-лабораторных особенностей болезни Шёгрена с антицентромерными антителами и «классического» субтипа заболевания. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):158–163.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF THE PRIMARY SJOGREN'S SYNDROME ASSOCIATED WITH ANTICENTROMERE ANTIBODIES AND THE “CLASSIC” SUBTYPE OF THE DISEASE

Bogdan D. Chaltsev¹, Vladimir I. Vasiliev², Svetlana G. Palshina¹, Anna V. Torgashina¹, Evgeniya V. Sokol¹,
Yulia I. Khvan¹, Ekaterina B. Rodionova³, Tatiana N. Safonova⁴

Objective: to compare clinical and laboratory manifestations in 2 groups of patients with primary Sjogren's syndrome (pSS): with and without anticentromere antibodies (ACA); compare the incidence, clinical and laboratory characteristics of lymphomas in these two groups.

Materials and methods. We examined 119 patients with ACA-positive pSS (pSS-ACA+). pSS was diagnosed based on Russian 2001 criteria, systemic sclerosis (SSc) – criteria ACR/EULAR 2013. To diagnose liver diseases, the level of transaminases, alkaline phosphatase and antimitochondrial antibodies (AMA) was determined, as well as liver biopsy. The diagnosis of primary biliary cholangitis (PBC) was established according to the recommendations of the American Association for the Study of Liver Diseases, the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society for the Study of the Liver. Lymphomas were diagnosed according to histological, immunohistochemical and molecular studies of affected organs biopsies, according to the classification of the World Health Organization. A combination of pSS and SSc was diagnosed in 37 patients, and they were excluded from further analysis. We compared clinical and laboratory features in patients with pSS-ACA+ ($n=82$) and ACA-negative pSS (pSS-ACA–, $n=64$) and characterized lymphomas in the pSS-ACA+ ($n=14$) and pSS-ACA– ($n=10$) groups.

Results and discussion. In patients with pSS-ACA+, a later age of disease onset was revealed, the duration of the disease before lymphoma development did not differ. In patients with pSS-ACA+, we found a lower frequency of rheumatoid factor (RF), antibodies to Ro (anti-Ro) and La (anti-La), decreased C3-complement, hypergammaglobulinemia, increased IgG concentration, CRP, increased ESR, leukopenia and anemia. 51.2% of patients with pSS-ACA+ were seronegative for anti-Ro, anti-La and RF. Patients with pSS-ACA+ had a higher frequency of AMA and elevated IgM. The incidence of cryoglobulinemia and paraproteinemia did not differ. The frequency of recurrent parotitis in pSS-ACA+ was significantly lower, there were no differences in the frequency and severity of other signs of salivary and lacrimal gland damage. PBC and epitheliitis of the biliary ducts in patients with pSS-ACA+ were detected significantly more often. Damage to the peripheral nervous system, lungs, hypergammaglobulinemic purpura, arthralgia and autoimmune thyroiditis were significantly more often detected in the group of patients with pSS-ACA–. In the pSS-ACA+ group, Raynaud's phenomenon was significantly more frequent, mainly with scleroderma-type capillaroscopic abnormalities. There was no difference in the frequency of other signs characteristic of SSc. MALT lymphomas were diagnosed in the study groups with the same frequency. Patients with lymphomas in the pSS-ACA+ group were characterized by significantly higher laboratory activity. All patients with lymphomas in both groups showed persistent parotid salivary gland enlargement. Lymphomas in both groups developed in patients with late stage salivary and lacrimal gland damage, systemic manifestations of pSS in both groups were rare.

Conclusion. pSS-ACA+ is an independent subtype of pSS, which has a number of significant clinical and laboratory differences from the “classic” variant of the disease. ACA in pSS are associated with a low frequency of anti-Ro, anti-La, and RF, as well as an increased risk of PBC and limited SSc. MALT lymphomas in the pSS-ACA+ and pSS-ACA– groups developed with the same frequency and were associated with the progression of glandular damage, regardless of the presence of systemic manifestations.

Key words: anticentromere antibodies, primary Sjogren's syndrome, systemic sclerosis, primary biliary cholangitis, MALT-lymphoma

For citation: Chaltsev BD, Vasiliev VI, Palshina SG, Torgashina AV, Sokol EV, Khvan YuI, Rodionova EB, Safonova TN. Comparative characteristics of the clinical and laboratory features of the primary Sjogren's syndrome associated with anticentromere antibodies and the “classic” subtype of the disease. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):158–163. (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-158-163

Болезнь Шёгрена (БШ) – хроническое аутоиммунное заболевание, сопровождающееся образованием широкого спектра различных аутоантител, характеризующееся прогрессирующей лимфоплазматической инфильтрацией секретирующих эпителиальных желёз и повышенным риском лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ) [1]. БШ дебютирует с органоспецифических аутоиммунных нарушений (аутоиммунная экзокринопатия), вовлекая в процесс преимущественно слюнные и слезные железы с развитием ксеростомии и сухого кератоконъюнктивита (СКК) [1–3]. Прогрессирование заболевания ведет к развитию различных системных проявлений (суставно-мышечные, легочные, гастроинтестинальные, гематологические, почечные, сосудистые, неврологические) и ЛПЗ [1, 4–8]. Наиболее характерным для БШ иммунологическим отклонением считается серопозитивность по антителам к Ro/SS-A (анти-Ro) и La/SS-B (анти-La) [9], однако описаны субтипы БШ, при которых они могут отсутствовать [10–12]. Один из таких субтипов ассоциирован с антицентромерными антителами (АЦА) [10, 13], хотя большинство исследователей рассматривают АЦА как высокоспецифичный маркер лимитированной формы системной склеродермии (ССД) [14, 15].

Цель исследования – сравнить клинические и лабораторные проявления АЦА-позитивной БШ и «классической», АЦА-негативной, БШ и оценить клинико-лабораторные характеристики лимфом в данных группах пациентов.

Материалы и методы

В проспективное исследование включены 119 пациентов с АЦА-позитивной БШ (БШ-АЦА+), наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 1998 по 2019 г. Критерием включения служило наличие высокого титра АЦА (более 3 норм). Серопозитивность по АЦА

оценивалась с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) (Orgentec, Германия). Всем пациентам проводилось иммунологическое обследование, включающее определение антинуклеарного фактора (АНФ) методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием в качестве субстрата HEp-2 клеток человека, антимитохондриальных антител (АМА), анти-Ro и анти-La с использованием ИФА (Orgentec, Германия). Уровни IgM ревматоидного фактора (РФ), С-реактивного белка (СРБ), С3, С4, IgG, IgM, IgA определялись высокочувствительным иммунонефелометрическим методом (BNProSpec, Siemens, Германия). CD19-позитивные В-клетки в периферической крови определялись методом проточной цитофлуориметрии на анализаторе Cytomics FC 500 (Beckman Coulter, США). Иммунохимические исследования белков сыворотки крови и мочи (электрофорез белков в геле агарозы с денситометрией электрофореграмм, иммунофиксацией моноспецифическими антисыворотками к тяжелым и легким цепям) для выявления моноклональных белков проводились у пациентов при подозрении на лимфопролиферативное заболевание в лаборатории гуморального иммунитета ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Всем пациентам проводились стоматологическое (сиалометрия, сиалография, биопсия малых слюнных желез) и офтальмологическое (стимулированный тест Ширмера, стабильность прекорнеального слоя по скорости образования сухих пятен слезной пленки на роговице, окрашивание эпителия конъюнктивы/роговицы флюоресцеином, бенгальским розовым и лиссаминовым зеленым) обследования. Для диагностики лимфом при значимом увеличении слюнных/слезных желез и лимфоузлов выполнялась биопсия с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями биоптатов иммунопероксидазным методом (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России). В-клеточная клональность определялась в свежей биопсированной ткани по реарранжировке

тяжелых цепей Ig в лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Для клинко-морфологической/иммуноморфологической характеристики ЛПЗ использовалась классификация опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани Всемирной организации здравоохранения [16].

Диагноз БШ устанавливался на основании отечественных критериев [17], диагноз ССД — на основании критериев ACR/EULAR 2013 г. [18]. Диагностика поражений печени осуществлялась на основании оценки общего и билиохимического анализов крови, коагулограммы, определения АМА, а также морфологического исследования биоптатов печени, которые оценивались по классификации R.G. Knodell и соавт. [19] в ФГАОВ ВО Первом МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Диагноз первичного билиарного холангита (ПБХ) устанавливался в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации по изучению заболеваний печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени [20, 21].

У 37 из 119 пациентов диагностировано сочетание БШ с лимитированной формой ССД (критерии ACR/EULAR

[18]), и они были исключены из дальнейшего анализа. Таким образом, в настоящем исследовании анализировались 82 пациента с БШ-АЦА+. В группу сравнения включены 64 пациента с АЦА-негативной БШ (БШ-АЦА–), наблюдавшихся в тот же период времени.

При статистической обработке данных количественные переменные описывались с помощью среднего арифметического (M), стандартного отклонения (δ), медианы, 25-го и 75-го процентилей. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения. Для оценки полученных результатов использованы: χ^2 -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), непарный t -критерий Стьюдента. Если выборки из переменных не соответствовали нормальному закону распределения, использовали непараметрические тесты: U-тест Манна – Уитни, критерий Краскела – Уоллиса. Для определения взаимного влияния показателей использовали корреляционный анализ Спирмена. Вычисления выполнялись на персональном компьютере с помощью приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., США).

Результаты

В обеих группах большинство составляли женщины, возраст пациентов с БШ-АЦА+ был статистически значимо выше, чем в группе БШ-АЦА–, но длительность БШ до диагностики лимфомы не различалась (табл. 1). Медиана длительности наблюдения в основной и контрольной группах составила 3 и 2 года соответственно.

В исследуемых группах все пациенты были серопозитивны по АНФ (табл. 2). В группе БШ-АЦА+ обнаружена статистически значимо более низкая частота РФ, анти-Ro, анти-La, снижения концентрации С3-компонента комплемента, гипергаммаглобулинемии, повышенных уровней IgG, СРБ, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), а также лейкопении и анемии, в сравнении с группой БШ-АЦА–. При этом более половины пациентов основной группы ($n=42$ – 51,2%) и только 7 (10,9%) больных группы сравнения были серонегативны как по анти-Ro и анти-La, так и по РФ. Напротив, в группе БШ-АЦА+ обнаружена статистически значимо более высокая частота АМА и повышенных уровней IgM. Частота криоглобулинемии и моноклональной секреции в исследуемых группах не различалась.

При сравнительном анализе признаков поражения слюнных желез установлено, что в группе БШ-АЦА+ частота рецидивирующих паротитов была ниже, чем при БШ-АЦА– (17 и 31,25% соответственно; $p=0,04$). Частота субъективных ощущений сухости во рту и объективных признаков недостаточности слюнных желез, а также выраженность этих нарушений при наличии и отсутствии АЦА не различались. Частота паренхиматозного паротита по данным сиалографии и ультразвукового исследования (УЗИ) была сопоставима у пациентов обеих групп. Выраженность лимфоцитозитарной инфильтрации (ЛГИ) малых слюнных желез (МСЖ) в исследуемых группах была одинаковой. Лимфомы слюнных желез при наличии и отсутствии АЦА выявлялись с одинаковой частотой (17% и 15,6% соответственно). Различий по частоте

Таблица 1. Демографическая характеристика пациентов

Параметры	БШ-АЦА+ ($n=82$)	БШ-АЦА– ($n=64$)	p
Мужчины:женщины, n	4:78	3:61	n/z
Возраст на момент дебюта заболевания, $M \pm d$	49,7 $\pm$ 11,7	43,2 $\pm$ 15,8	0,004
Возраст на момент включения в исследование, $M \pm d$	58,0 $\pm$ 10,5	52,0 $\pm$ 15,5	0,006
Возраст на момент постановки диагноза БШ, $M \pm d$	57,9 $\pm$ 10,4	51,5 $\pm$ 15,5	0,003
Длительность наблюдения, Me [25-й; 75-й проценти-ли] (лет)	3 [2; 6]	2 [1; 3,5]	n/z
Длительность БШ до диагностики лимфомы, Me [25-й; 75-й проценти-ли] (лет)	8,5 [4; 12]	8,1 [3,5; 11]	n/z

Примечание: n/z – различия статистически не значимы

Таблица 2. Частота лабораторных нарушений, n (%)

Признаки	БШ-АЦА+ ($n=82$)	БШ-АЦА– ($n=64$)	p
АНФ Нер-2 ($\geq 1/320$)	82 (100)	64 (100)	n/z
АМА	16 (27)	0	0,04
РФ	18 (21,95)	46 (71,9)	<0,0001
Анти-Ro+	29 (35,37)	52 (81,25)	<0,0001
Анти-La+	7 (8,54)	33 (40,6)	<0,0001
Снижение уровня С3	7 (8,54)	15 (23,4)	0,01
Снижение уровня С4	10 (12,2)	15 (23,4)	n/z
Гипергаммаглобулинемия	14 (17)	29 (45,3)	0,0002
Повышение концентрации IgG	10 (12,2)	29 (45,3)	<0,0001
Повышение концентрации IgM	20 (24,4)	5 (7,8)	0,006
Повышение концентрации IgA	14 (17)	4 (6,25)	n/z
Повышение уровня СРБ	6 (7,32)	16 (25)	0,003
Криоглобулинемия	5 (12,5)	7 (24,1)	n/z
Моноклональная секреция	4 (12,5)	5 (18,5)	n/z
Анемия	7 (8,5)	15 (23,4)	0,01
Лейкопения	8 (9,7)	20 (31,2)	0,001
Тромбоцитопения	6 (7,3)	1 (1,5)	n/z
Повышение СОЭ	12 (14,6)	39 (60,9)	<0,0001

Примечание: n/z – различия статистически не значимы

и выраженности поражения глаз в исследуемых группах не выявлено.

При анализе внежелезистых проявлений (табл. 3) диагноз ПБХ (в некоторых случаях трактовался нами как эпителиит билиарных протоков в рамках БШ) установлен у 19 пациентов из группы БШ-АЦА+ (23,2%), в то время как в группе БШ-АЦА– он отсутствовал. Напротив, поражение периферической нервной системы, интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), гипергаммаглобулинемическая пурпура, артралгии и аутоиммунный тиреоидит (АИТ) статистически значимо чаще выявлялись в группе БШ-АЦА–.

При анализе признаков, условно отнесенных нами к изменениям «склеродермического спектра», было показано, что частота феномена Рейно (ФР) с капилляро-скопическими изменениями склеродермического типа при БШ-АЦА+ была статистически значимо выше, а частота ИПЛ – статистически значимо ниже, чем при БШ-АЦА– (соответственно 36,7 и 4,7% ($p < 0,001$) и 2,8 и 17,6% ($p = 0,02$)); статистически значимой разницы по частоте других изменений не выявлено. Ни один пациент из группы БШ-АЦА+ не соответствовал классификационным критериям ССД ACR 2013 г.; двум пациентам из группы БШ-АЦА– установлен диагноз ССД (в одном случае – лимитированной формы, в другом – диффузной).

MALT-лимфомы диагностированы у 14 (17%) пациентов из группы БШ-АЦА+ и у 10 (15,6%) – из группы БШ-АЦА–; статистически значимой разницы по частоте развития лимфом между группами не выявлено. При анализе клинико-лабораторных проявлений у пациентов с лимфомами выявлены значительные различия между исследуемыми группами. В группе пациентов с лимфомами и БШ-АЦА– статистически значимо чаще выявлялись РФ ($p = 0,001$), анти-Ro ($p = 0,01$), анти-La ($p = 0,04$), повышение СОЭ ($p = 0,001$) и концентрации IgG ($p = 0,004$). Криоглобулинемия и моноклональная секреция встречались в основной и контрольной группах с одинаковой частотой. В основной группе в 100% случаев выявлено снижение числа CD19⁺-клеток в периферической крови, в контрольной группе данное исследование не проводилось. Наиболее частым признаком лимфомы в обеих группах было стойкое увеличение околушных слюнных желез (ОУСЖ), наблюдавшееся практически у всех пациентов. В обеих группах лимфомы развивались у пациентов с поздними стадиями поражения слюнных и слезных желез и их тяжелыми функциональными нарушениями, при этом следует обратить внимание на то, что как в основной, так и в контрольной группах системные проявления БШ развивались редко.

Обсуждение

Полученные нами данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований [10, 11, 22, 23], продемонстрировавших существенные различия между АЦА-позитивными и АЦА-негативными пациентами с БШ. Обнаружение АЦА при БШ ассоциировалось со статистически значимо более низкой частотой анти-Ro и анти-La, РФ, гипергаммаглобулинемии, повышения СОЭ, концентрации IgG и СРБ. Кроме того, более половины пациентов группы БШ-АЦА+ (51,2%) были серонегативны по анти-Ro, анти-La, и РФ, что может приводить к гиподиагностике данного субтипа заболевания при использовании

Таблица 3. Частота внежелезистых проявлений, n (%)

Признаки	БШ-АЦА+ ($n=82$)	БШ-АЦА– ($n=64$)	p
ПБХ	10 (12,2)	0	0,002
Эпителиит билиарных протоков при БШ	9 (11)	0	0,002
АИГ	3 (3,6)	0	н/з
Периферическая нейропатия	1 (1,2)	7 (10,9)	0,008
Лимфаденопатия	3 (3,6)	5 (7,8)	н/з
Поражение почек	2 (2,4)	7 (10,9)	н/з
ИПЛ	2/72 (2,8)	6/34 (17,6)	0,02
Плеврит	1 (1,2)	5 (7,8)	н/з
Перикардит	2 (2,4)	5 (7,8)	н/з
Криоглобулинемический васкулит	5 (6,1)	6 (9,4)	н/з
Гипергаммаглобулинемическая пурпура	1 (1,2)	10 (15,6)	0,004
Артрит	5 (6,1)	9 (14)	н/з
Артралгии	23 (28)	29 (45,3)	0,03
РА	4 (4,9)	5 (7,8)	н/з
АИТ	7/23 (30,4)	7/8 (87,5)	0,02

Примечание: н/з – различия статистически не значимы

классификационных критериев ACR 2012 г. [24] и ACR/EULAR 2016 г. [25]. В настоящем исследовании так же, как в работах К. Katano и соавт. [26], Р. Caramashi и соавт. [27], в группе БШ-АЦА+ обнаружена статистически значимо более низкая частота лейкопении, чем при БШ-АЦА– (9,7 и 31,2% соответственно; $p = 0,001$), что не согласуется с данными А. Ваег и соавт. [10] и V. Vournia и соавт. [28]. В проведенных ранее исследованиях частота гипокплементии в группах БШ-АЦА+ и БШ-АЦА– не различалась [10]. У наблюдавшихся нами пациентов группы БШ-АЦА+ снижение уровня С3-компонента комплемента встречалось статистически значимо реже, чем при БШ-АЦА– (в 8,5 и 23,4% случаев соответственно; $p = 0,01$). Частота криоглобулинемии и моноклональной секреции между группами статистически значимо не различалась, хотя и была несколько выше при БШ-АЦА–. У пациентов группы БШ-АЦА+ обнаружена статистически значимо более высокая, чем в группе БШ-АЦА–, частота АМА (27 и 0% соответственно; $p = 0,04$) и повышения уровня IgM (24,4 и 7,8% соответственно; $p = 0,006$).

При анализе железистых проявлений в группе БШ-АЦА+ выявлена статистически значимо более низкая частота рецидивирующих паротитов, чем при БШ-АЦА– (17 и 31,25% соответственно; $p = 0,04$), что ранее не освещалось в литературе. При этом стойкое увеличение ОУСЖ выявлялось с одинаковой частотой, и у 62,5% пациентов с данным признаком впоследствии диагностированы MALT-лимфома или наличие MALT-ткани. Частота и выраженность дисфункции слюнных и слезных желез между группами в настоящем исследовании не различались, что не подтверждает выводов других авторов о более выраженной железистой дисфункции при БШ-АЦА+ [10, 29, 30]. Не отмечено значимых различий по степени ЛГИ МСЖ между двумя группами. В то же время А. Ваег и соавт. [10] у пациентов с БШ-АЦА+ наблюдали значимо более выраженную ЛГИ МСЖ. Наиболее интересным проявлением у пациентов с БШ-АЦА+ были холестатические заболевания печени, среди которых встречались случаи как «классического» ПБХ (в 12,2% случаев), в некоторых случаях – с прогрессированием в цирроз печени, так и легкого,

не прогрессирующего в динамике эпителиита билиарных протоков в рамках БШ (у 11% больных). При БШ-АЦА— такая патология печени не наблюдалась ($p=0,002$). Именно у пациентов с ПБХ отмечалось повышение уровней АМА и концентрации IgM. Следует отметить, что в немногочисленных исследованиях, в которых отражены особенности патологии печени у пациентов с БШ-АЦА+, частота аутоиммунного поражения билиарных протоков варьировала от 4,9% до 15% [22, 28]. Авторы данных исследований не проводили биопсии печени и трактовали минимальные функциональные печеночные нарушения как случаи ПБХ. Между тем в нашем исследовании при проведении биопсии печени и оценке динамики ее поражения у одной части пациентов было обнаружено сочетание БШ и ПБХ, а у другой — эпителиит билиарных протоков при БШ. В настоящем исследовании, как и в большинстве ранее проведенных [10, 11, 22, 23, 28], при БШ-АЦА+ выявлялась более низкая частота поражения почек, чем у пациентов с БШ-АЦА—, но статистической значимости эти различия не достигали. По нашим данным, АИТ и периферическая нейропатия в группе БШ-АЦА+ выявлялись статистически значимо реже, чем при БШ-АЦА—, что противоречит данным большинства исследований [10, 23, 27–29, 31]. Также, по нашим данным, у пациентов с БШ-АЦА+ статистически значимо реже встречаются ИПЛ, гипергаммаглобулинемическая пурпура и артралгии.

Предметом дискуссий в зарубежных исследованиях является соотношение БШ-АЦА+ и ССД. Одни авторы считают БШ-АЦА+ субтипом заболевания [23], другие — «переходной» формой между «классической» БШ и лимитированной формой ССД [28]. По нашим данным, из 119 пациентов с БШ-АЦА+ достоверные признаки ССД обнаружены только у 37 (31%), и эти больные были исключены из анализа. Из 82 пациентов с БШ-АЦА+, не имеющих достоверных признаков ССД, более чем у трети имел место ФР (в подавляющем большинстве случаев — с капилляроскопическими изменениями склеродермического типа), что существенно выше, чем в контрольной группе. Это может свидетельствовать о повышенном риске развития ССД [18]. Другие характерные для ССД признаки в основной группе практически не встречались. Легочная артериальная гипертензия не выявлена ни у одного пациента из группы БШ-АЦА+. В литературе часто используются термины «перекрестный синдром», а также «синдром Шёгрена при ССД». Однако если оба диагноза установлены в соответствии с имеющимися критериями и доказана нозологическая самостоятельность каждого из них,

то данный случай необходимо трактовать как сочетание двух заболеваний.

Ранее предполагалось, что MALT-лимфомы при БШ развиваются из В-лимфоцитов, секретирующих РФ [32]. При этом в настоящем исследовании при БШ-АЦА+ только 14,3% пациентов с лимфомами имели повышение уровня РФ, а частота лимфом при БШ-АЦА+ и БШ-АЦА— была практически одинаковой (17% и 15,6% соответственно). Пациенты с лимфомами в группе БШ-АЦА— отличались статистически значимо более выраженной лабораторной активностью (наличие РФ, анти-Ro, анти-La, гипоксомплементемии, анемии, лейкопении, гипергаммаглобулинемии, повышение СОЭ, уровней СРБ и IgG) в сравнении с пациентами с лимфомами из группы БШ-АЦА+. Однако в обеих группах лимфомы развивались у пациентов с преимущественно железистыми формами заболевания, сопровождающимися развитием поздних стадий поражения слюнных и слезных желез, стойким увеличением ОУСЖ, а также минимальным количеством системных проявлений. В большинстве случаев лимфомы носили несекретирующий характер, поэтому отсутствие моноклональной секреции в крови не исключает наличие лимфомы, и при стойком увеличении слюнных/слезных желез требуется проведение биопсии для ее исключения. Также в группе БШ-АЦА+ у пациентов с лимфомами в 100% случаев обнаружено статистически значимое снижение числа CD19+—клеток в периферической крови. Не исключено, что в будущем, после более тщательных исследований, этот феномен может быть расценен как новый предиктор развития лимфом при БШ и показание для обязательного проведения биопсии при увеличении больших слюнных желез.

Таким образом, БШ-АЦА+ в значительной степени отличается от БШ-АЦА— по клиническим и лабораторным параметрам, однако также характеризуется повышенным риском возникновения ЛПЗ и, по всей видимости, является самостоятельным субтипом БШ.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Сафонова ТН, Васильев ВИ, Лихванцева ВГ. Синдром Шёгрена: руководство для врачей. М.; 2013:1–599. [Safonova TN, Vasiliev VI, Likhvantseva VG. Sjögren's syndrome: Guidelines for physicians. Moscow; 2013:1–599 (In Russ.).]
- Fox RI, Fox CM (eds). Sjogren's syndrome: Practical guidelines to diagnosis and therapy. 2011. doi: 10.1007/978-1-60327-957-4
- Mariette X, Criswell LA. Primary Sjogren's syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(10):931–939. doi: 10.1056/NEJMcп1702514
- Васильев ВИ. Лимфопролиферативные заболевания и синдром Сьегрена. *Терапевтический архив*. 1978;9:108–114. [Vasiliev VI. Lymphoproliferative diseases and Sjogren's syndrome. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 1978;9:108–114 (In Russ.).]
- Васильев ВИ, Пробатова НА, Тупицын НН, Варламова ЕЮ, Логвиненко ОА, Ковригина АМ, и др. Лимфопролиферативные заболевания при болезни Шегрена. *Онкогематология*. 2007;3:16–26. [Vasiliev VI, Probatova NA, Tupitsyn NN, Varlamova EYu, Logvinenko OA, Kovrigina AM, et al. Lymphoproliferative diseases in Sjogren's syndrome. *Onkogematologia = Oncohematology*. 2007;3:16–26 (In Russ.).]
- Васильев ВИ. MALT-лимфомы при болезни Шегрена. *Терапевтический архив*. 2006;1:45–52. [Vasiliev VI. MALT lymphomas in Sjogren's syndrome. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2006;1:45–52 (In Russ.).]
- Городецкий ВР, Васильев ВИ, Пробатова НА, Тупицын НН, Кондратьева ТТ, Шолохова ЕН, и др. Лимфомы у больных с синдромом Шегрена. *Клиническая медицина*. 2003;1:10–13. [Gorodetskiy VR, Vasiliev VI, Probatova NA, Tupitsyn NN, Kondratyeva TT, Sholokhova EN, et al. Lymphomas in patients

- with Sjögren's syndrome. *Klinicheskaya meditsina = Clinical medicine*. 2003;1:10-13 (In Russ.).]
8. Логвиненко ОА, Васильев ВИ. Неходжкинские лимфомы при ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(5):71-82. [Logvinenko OA, Vasilev VI. Non-Hodgkin's lymphomas in rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(5):71-82 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2011-1464
 9. Fayyaz A, Kurien BT, Scofield RH. Autoantibodies in Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Amer*. 2016;42(3):419-434. doi: 10.1016/j.rdc.2016.03.002
 10. Baer AN, Medrano L, McAdams-DeMarco M, Gniadek TJ. Association of anticentromere antibodies with more severe exocrine glandular dysfunction in Sjögren's syndrome: Analysis of the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(10):1554-1559. doi: 10.1002/acr.22859
 11. Nakamura H, Kawakami A, Hayashi T, Iwamoto N, Okada A, Tamai M, et al. Anti-centromere antibody-seropositive Sjögren's syndrome differs from conventional subgroup in clinical and pathological study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:140. doi: 10.1186/1471-2474-11-140
 12. Tinazzi E, Patuzzo G, Lunardi C. Autoantigens and autoantibodies in the pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Sjögren's Syndrome*. 2016;141-156. doi: 10.1016/B978-0-12-803604-4.00009-5
 13. Vlachoyiannopoulos PG, Drosos AA, Wiik A, Moutsopoulos HM. Patients with anticentromere antibodies, clinical features, diagnoses and evolution. *Br J Rheumatol*. 1993;32(4):297-301. doi: 10.1093/rheumatology/32.4.297
 14. Ананьева ЛП, Александрова ЕН. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):86-99. [Ananyeva LP, Aleksandrova EN. Autoantibodies in systemic sclerosis: Spectrum, clinical associations, and prognostic value. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):86-99 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2016-86-99
 15. Villalta D, Imbustaro T, Di Giovanni S, Lauriti C, Gabini M, Turi MC, et al. Diagnostic accuracy and predictive value of extended autoantibody profile in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2012;12(2):114-120. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.005
 16. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. (eds). WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues; 4th ed. Lyon; 2017:1-523.
 17. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М; 2017: 456. [Nasonov EL (ed.). *Rheumatology. Russian clinical recommendations*. Moscow; 2017:456 (In Russ.).]
 18. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1747-1755. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424
 19. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981;1(5):431-435. doi: 10.1002/hep.1840010511
 20. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2019;69(1):394-419. doi: 10.1002/hep.30145
 21. Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Павлов ЧС, Федосына ЕА, Бессонова ЕН, Пирогова ИЮ, и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложненной цирроза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(4):71-102. [Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov CS, Fedosyina YA, Bessonova YN, Pirogova IYu, et al. Treatment of liver cirrhosis complications: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):71-102 (In Russ.).] doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-4-71-102
 22. Baldini C, Mosca M, Della Rossa A, Pepe P, Notarstefano C, Ferro F, et al. Overlap of ACA-positive systemic sclerosis and Sjögren's syndrome: A distinct clinical entity with mild organ involvement but at high risk of lymphoma. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(2):272-280.
 23. Lee KE, Kang JH, Lee JW, Wen L, Park DJ, Kim TJ, et al. Anti-centromere antibody-positive Sjögren's syndrome: A distinct clinical subgroup? *Int J Rheum Dis*. 2015;18(7):776-782. doi: 10.1111/1756-185X.12684
 24. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: A data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):475-487. doi: 10.1002/acr.21591
 25. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(1):35-45. doi: 10.1002/art.39859
 26. Katano K, Kawano M, Koni I, Sugai S, Muro Y. Clinical and laboratory features of anticentromere antibody positive primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 2001;28(10):2238-2244.
 27. Caramaschi P, Biasi D, Carletto A, Manzo T, Randon M, Zeminian S, et al. Sjögren's syndrome with anticentromere antibodies. *Rev Rhum Engl Ed*. 1997;64(12):785-788.
 28. Bournia VK, Diamanti KD, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Anticentromere antibody positive Sjögren's syndrome: A retrospective descriptive analysis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R47. doi: 10.1186/ar2958
 29. Salliot C, Gottenberg JE, Bengoufa D, Desmoulin F, Miceli-Richard C, Mariette X. Anticentromere antibodies identify patients with Sjögren's syndrome and autoimmune overlap syndrome. *J Rheumatol*. 2007;34(11):2253-2258.
 30. Kitagawa T, Shibasaki K, Toya S. Clinical significance and diagnostic usefulness of anti-centromere antibody in Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2012;31(1):105-112. doi: 10.1007/s10067-011-1789-z
 31. Yan SM, Zeng XF, Zhao Y, Zhang FC, Dong Y. A clinical analysis of primary Sjögren's syndrome with anticentromere antibodies. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2008;47(4):296-299.
 32. Mariette X. Lymphomas complicating Sjögren's syndrome and hepatitis C virus infection may share a common pathogenesis: chronic stimulation of rheumatoid factor B cells. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(11):1007-1010. doi: 10.1136/ard.60.11.1007

Чальцев Б.Д. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4188-3578>

Васильев В.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1425-8622>

Пальшина С.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3389-7064>

Торгашина А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8099-2107>

Сокол Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2191-9361>

Хван Ю.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2314-1466>

Родионова Е.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6123-2679>

Сафонова Т.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4601-0904>

Поражение печени у больных системной красной волчанкой

А.П. Панова¹, В.Г. Авдеев¹, Т.Н. Краснова^{1,2}, Т.П. Розина^{1,2}, Е.П. Павликова¹, О.А. Георгинова¹, А.Л. Филатова^{1,2}, Е.Н. Борисов¹, П.И. Новиков²

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» 119991, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, 1
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹Lomonosov Moscow State University 119991, Russian Federation, Moscow, Leninskie Gory, 1
²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Панова Александра Павловна, panova.ap@yandex.ru

Contacts: Aleksandra Panova, panova.ap@yandex.ru

Поступила 28.01.2020
Принята 16.03.2021

Поражение печени у больных системной красной волчанкой (СКВ) встречается часто и в большинстве случаев протекает бессимптомно, что затрудняет своевременную диагностику. Вместе с тем уточнение его причин имеет важное значение для определения лечебной тактики и прогноза заболевания.

Цель исследования — охарактеризовать особенности поражения печени у больных СКВ и выявить наиболее значимые клинико-лабораторные параметры для дифференциального диагноза волчаночного гепатита.

Материалы и методы. В исследование включены 313 больных СКВ, наблюдавшихся в Клинике ревматологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е. М. Тареева ФГБУ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) в период с 2001 по 2019 г. Диагноз СКВ был верифицирован на основании критериев Американской коллегии ревматологов (1997 г.). Обследование всех пациентов включало общий, биохимический, иммунологический анализы крови и ультразвуковое исследование органов брюшной полости. У 13 пациентов было выполнено исследование профиля печеночных аутоантител (ASMA, anti-LKM-1, LC-1, SLA-LP, AMA-M2), у 4 — магнитно-резонансная холангиопанкреатография, у 6 — биопсия печени.

Результаты. Признаки поражения печени у больных СКВ были представлены повышением активности ферментов цитолиза и/или холестаза в 58 (18,5%) случаях. У 4 (1,3%) больных диагностирован хронический вирусный гепатит С. Диагноз лекарственного гепатита был установлен у 17 (5,4%) пациентов. Аутоиммунные заболевания печени были выявлены у 2 (0,6%) больных. У 2 (0,6%) пациентов поражение печени было связано с тромботической микроангиопатией (при атипичном гемолитико-уремическом синдроме, наследственной тромбофилии). В 15 (4,8%) случаях наиболее вероятным был диагноз неалкогольной жировой болезни печени. Волчаночный гепатит был наиболее вероятной причиной поражения печени у 18 (5,7%) больных.

Выводы. Для проведения дифференциального диагноза при выявлении признаков поражения печени у больных СКВ требуется оценка факторов риска развития различных заболеваний печени, возраста пациентов, давности и уровня повышения активности ферментов цитолиза и/или холестаза, степени активности СКВ, наличия ультразвуковых признаков стеатоза печени и вторичного антифосфолипидного синдрома.

Ключевые слова: системная красная волчанка, волчаночный гепатит, неалкогольная жировая болезнь печени, антифосфолипидный синдром

Для цитирования: Панова АП, Авдеев ВГ, Краснова ТН, Розина ТП, Павликова ЕП, Георгинова ОА, Филатова АЛ, Борисов ЕН, Новиков ПИ. Поражение печени у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59 (2): 164–172.

LIVER INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Aleksandra P. Panova¹, Vladimir G. Avdeev¹, Tatiana N. Krasnova^{1,2}, Teona P. Rozina^{1,2}, Elena P. Pavlikova¹, Olga A. Georginova¹, Anna L. Filatova^{1,2}, Evgeniy N. Borisov¹, Pavel I. Novikov²

Liver involvement in systemic lupus erythematosus is common and in most cases clinical course is asymptomatic, that makes diagnosis difficult. Determination of the cause of the liver involvement is important to select treatment and to evaluate the prognosis of the disease.

The **aim** of the research was to characterize the clinical features of liver involvement in patients with systemic lupus erythematosus and identify the most significant clinical and laboratory parameters for the differential diagnosis of lupus hepatitis.

Materials and methods. The study included 313 patients with systemic lupus erythematosus observed in the E.M. Tareev Clinic of Rheumatology, Internal Medicine and Occupational Diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) in the period from 2001 to 2019. The verification of diagnosis of systemic lupus erythematosus was based on the criteria of the American College of Rheumatology (1997). Patients examination included complete blood count, biochemical and immunological blood tests and an abdominal ultrasonography. In 13 cases hepatic autoantibodies (ASMA, anti-LKM-1, LC-1, SLA-LP, AMA-M2) were analyzed, in 4 — magnetic resonance cholangiopancreatography and in 6 — liver biopsy were made.

Results. Liver involvement were represented by an increase of liver enzymes in 58 (18.5%) cases. Chronic viral hepatitis C was diagnosed in 4 (1.3%) patients. Drug-induced hepatitis was found in 17 (5.4%) patients. Autoimmune liver diseases occurred in 2 (0.6%) patients. In 2 (0.6%) patients, liver damage was associated with thrombotic microangiopathy (atypical hemolytic uremic syndrome, hereditary thrombophilia). In 15 (4.8%) cases, the most likely diagnosis was NAFLD. Lupus hepatitis was the most likely cause in 18 (5.7%) patients. Differential diagnosis in cases of liver involvement in patients with systemic lupus erythematosus requires assessment of risk factors for various liver diseases, age of the patients, level of liver enzymes, lupus activity, ultrasound signs of liver steatosis and secondary antiphospholipid syndrome.

Determining the cause of the liver involvement for the patients with the systemic lupus erythematosus allows establishing better treatment tactic and improvement of the prognosis.

Key words: systemic lupus erythematosus, lupus hepatitis, non-alcoholic fatty liver disease, antiphospholipid syndrome

For citation: Panova AP, Avdeev VG, Krasnova TN, Rozina TP, Pavlikova EP, Georginova OA, Filatova AL, Borisov EN, Novikov PI. Liver involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):164–172 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-164-172

Системная красная волчанка (СКВ) — наиболее частое заболевание из группы диффузных болезней соединительной ткани, характеризующееся широким спектром изменений различных органов. Поражение печени (ПП) различного генеза у больных СКВ встречается в 18,6–100% случаев [1–5]. Для него характерно клинически бессимптомное увеличение активности ферментов цитолиза и/или холестаза, обнаруживаемое случайно при плановом обследовании пациентов. Наиболее частыми вариантами поражения печени у больных СКВ являются лекарственные гепатиты (7,5–17,3%), вирусные гепатиты (В, С, цитомегаловирусные) (1,2–7%), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) (1,2–10%), алкогольная болезнь печени (0–0,8%), аутоиммунные заболевания печени (0,8–20%) [1–6].

Поражение печени, ассоциированное с СКВ (волчаночный гепатит (ВГ)), по результатам исследований, проведенных в 1960–1980-х гг., встречалось в 10–23,5% случаев [1, 2]. По данным исследований, выполненных после 2000 г., частота ВГ составляет 3–9,3% от всех случаев СКВ [3–8]. У больных СКВ с вторичным антифосфолипидным синдромом (АФС) описаны случаи развития веноокклюзионной болезни печени, инфаркта печени, тромбозов печеночных вен и синдрома Бадда — Киари, HELLP-синдрома [9–12].

Уточнение причины поражения печени у пациентов с СКВ имеет решающее значение для определения лечебной тактики и прогноза. Особенно важно выявление аутоиммунных заболеваний печени, которые при СКВ имеют агрессивное течение с быстрым развитием цирроза печени [13]. В связи с длительно проводимой терапией глюкокортикоидами (ГК) у пациентов с СКВ повышен риск развития и прогрессирования НАЖБП [14]. Значительные сложности представляет верификация ВГ, что связано с отсутствием диагностических критериев этого заболевания [3, 4, 5].

Проведение дифференциального диагноза затруднено, поскольку гистологическая картина у больных ВГ неспецифична, разнообразна и часто напоминает признаки НАЖБП и аутоиммунных заболеваний печени. Наиболее частыми гистологическими находками при ВГ являются жировая дистрофия печени (62,5–90%), в различной степени выраженные признаки лобулярного, реже — перипортального гепатита (до 50%), фиброза, облитерации желчных протоков (до 25%) [2–4, 7, 8]. Результаты гистологического исследования при биопсии печени у больных СКВ зачастую не позволяют провести дифференциальный диагноз ВГ с аутоиммунными заболеваниями печени и НАЖБП, а причина поражения печени в большинстве случаев определяется на основании анализа клинических данных.

Целью настоящего исследования была характеристика особенностей поражения печени у больных СКВ и выявление наиболее значимых клинико-лабораторных параметров для дифференциального диагноза ВГ.

Материал и методы исследования

В клиническое исследование (проспективное и ретроспективное) были включены 313 больных СКВ в возрасте от 19 до 90 лет, наблюдавшихся в Клинике ревматологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е. М. Тареева ФГБУ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) в период с 2001 по 2019 г. (табл. 1).

Диагноз СКВ был верифицирован на основании критериев Американской коллегии ревматологов (1997) [15]. Определение активности СКВ проводилось по шкале SELENA-SLEDAI [16]. Активность СКВ рассматривалась как высокая при значениях индекса SELENA-SLEDAI >10 баллов, как невысокая (низкая и средняя) — при значениях ≤10 баллов. Диагноз вторичный АФС устанавливали на основании пересмотренных критериев АФС (австралийские (сиднейские) критерии, 2006) [17].

Обследование всех пациентов включало общий, биохимический, иммунологический анализы крови, в том числе определение суммарных антител к вирусу гепатита С и поверхностного антигена вируса гепатита В, и проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости с оценкой размеров печени и наличия признаков стеатоза. При выявлении антител к вирусу гепатита С проводилось исследование крови на наличие РНК вируса гепатита С. Степень активности процесса при выявлении признаков ПП оценивали по уровню аланинаминотрансферазы (АЛТ) сыворотки крови: повышение менее чем в 5 раз — низкая активность, в 5–10 раз — умеренная, более чем в 10 раз — высокая. С целью диагностики аутоиммунных заболеваний печени 13 пациентам проводилось обследование на аутоантитела методом иммуноблота: антитела к гладким мышцам (ASMA), микросомам печени и почек (анти-LKM-1), цитозольному антигену печени 1 (LC-1), растворимому антигену печени и поджелудочной железы (SLA-LP), антимиохондриальные антитела 2-го типа (AMA-M2). 4 пациентам была выполнена магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ). В 6 случаях проведена биопсия печени.

Диагноз хронического гепатита С устанавливался на основании наличия антител к вирусу гепатита С и РНК вируса гепатита С, сохранявшихся в течение 6 месяцев и более.

Для установления диагноза аутоиммунного гепатита в сочетании с первичным билиарным холангитом применяли Парижские критерии, одобренные EASL (Европейской ассоциацией по изучению болезней печени).

Таблица 1. Характеристика пациентов с СКВ (n=313)

Показатели	Значения
Пол: мужчины/женщины, n (%)	39/274 (12,5%/87,5%)
Возраст, M±SD (лет)	47,8±14,8
Длительность СКВ, Ме [25-й; 75-й перцентили] (лет)	14,0 [8,0; 21,0]
Характер течения СКВ, n (%):	
– острое	9 (2,9%)
– подострое	25 (8,0%)
– хроническое	279 (89,1%)
Поражение кожи, n (%)	245 (78,3%)
Поражение слизистых оболочек, n (%)	50 (16,0%)
Лихорадка, n (%)	217 (69,3%)
Артрит, n (%)	274 (87,5%)
Серозит, n (%)	88 (28,1%)
Поражение почек, n (%)	209 (66,8%)
Поражение нервной системы, n (%)	95 (30,4%)
Гематологические нарушения (лейкопения и/или лимфопения и/или тромбоцитопения и/или гемолитическая анемия), n (%)	236 (75,4%)
Вторичный АФС, n (%)	138 (44,1%)
– тромбозы	136 (43,5%)
– акушерская патология	23 (7,3%)

Диагноз первичного склерозирующего холангита устанавливали на основании сочетания синдрома холестаза с характерными изменениями при МРХПГ (диффузные мультифокальные стриктуры внутри- и внепеченочных желчных протоков, чередующиеся с участками нормальных или расширенных протоков) при исключении вторичного склерозирующего холангита.

Для оценки связи между приемом лекарственных препаратов и развитием ПП применялась обновленная шкала RUCAM (2016).

Диагноз метаболического синдрома устанавливался на основании критериев Американской ассоциации кардиологов (АНА) и Национального института сердца, легких и крови (NHLBI) (АНА/NHLBI) 2005 года.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics 19. Для проверки распределения на нормальность использовались критерии Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Для сравнения двух исследуемых групп по качественным признакам использовался точный критерий Фишера, для сравнения по количественным признакам – *t*-критерий Стьюдента или критерий Манна – Уитни в зависимости от нормальности распределения. Для анализа взаимосвязи

признаков определялся непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Для качественных признаков данные представлены в абсолютных величинах и/или в виде доли в процентах. Для количественных признаков с нормальным распределением данные приведены в виде $M \pm SD$, где *M* – средняя арифметическая величина, *SD* – среднее квадратическое отклонение. Для количественных признаков с распределением результатов, отличающимся от нормального, данные представлены в виде *Me* [25-й; 75-й перцентили]. Уровень статистической значимости при сравнении исследуемых групп по качественным и количественным признакам принимался равным 5% ($p < 0,05$).

Результаты

Клинико-лабораторные признаки поражения печени были отмечены у 58 (18,5%) из 313 пациентов с СКВ (табл. 2). Основным признаком, указывающим на поражение печени, было бессимптомное увеличение активности ферментов цитолиза и/или холестаза.

В 34 (58,6%) случаях отмечалось увеличение как активности ферментов цитолиза, так и маркеров холестаза. Изолированные признаки цитолиза были выявлены у 19 (32,8%) больных. У 5 (8,6%) пациентов отмечалось изолированное повышение активности ГГТ. У 52 (89,7%) больных активность печеночного процесса была низкой, в редких случаях – умеренной (4 (6,9%) пациента) и высокой (2 (3,4%) пациента).

Хронический вирусный гепатит С был диагностирован у 4 (1,3%) пациенток с СКВ, во всех случаях – низкой активности. Медианы уровней АСТ и АЛТ составили 51,9 [29,8; 92,5] и 50,5 [33,3; 64,0] Ед/л соответственно. Хронический гепатит С в 1 случае был диагностирован до дебюта СКВ. У 1 пациентки с хроническим гепатитом С был выявлен генотип вируса (1b), проводилась противовирусная терапия софосбувиром в дозе 400 мг/сут. и даклатасвиром в дозе 60 мг/сут. в течение 12 недель, на фоне которой достигнут устойчивый вирусологический ответ.

Диагноз лекарственного гепатита был установлен у 17 (5,4%) из 313 больных СКВ. У этих пациентов активность ферментов цитолиза или холестаза повышалась в первые дни после начала терапии новым препаратом, а после его отмены или снижения дозы отмечалась достаточно быстрая (развивавшаяся за период от недели до месяца) нормализация печеночных показателей. Лекарственный гепатит развивался при назначении препаратов по поводу СКВ (при сочетанной пульс-терапии ГК и циклофосфамидом ($n=5$), пульс-терапии ГК ($n=3$), приеме высоких доз ГК перорально ($n=1$), приеме азатиоприна ($n=3$), микофенолата мофетила ($n=2$), плаквенила ($n=1$)) и сопутствующих заболеваний (статинов ($n=1$), тиоктазида и глиатилина ($n=1$)). В большинстве случаев (15 (88,2%)) преобладали признаки цитолиза. В единичных случаях (2 (11,8%)) отмечалось изолированное повышение активности ферментов холестаза. Активность лекарственного гепатита в 14 (82,4%) случаях была низкой, в 3 (17,6%) – умеренной. Во всех случаях лекарственного гепатита преобладало повышение активности АЛТ, коэффициент де Ритиса составил в среднем $0,49 \pm 0,19$. Медиана активности АСТ составила 41,0 [28,5; 74,5] Ед/л, АЛТ – 103 [60,5; 138,5] Ед/л.

Таблица 2. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с СКВ с признаками поражения печени ($n=58$)

Показатели	Значения
Пол: мужчины/женщины, <i>n</i> (%)	48/10 (17,2%/82,8%)
Возраст, $M \pm SD$ (лет)	42,5 $\pm$ 12,5
Длительность СКВ, <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили] (лет)	5,5 [1,0; 15,3]
Вторичный АФС, <i>n</i> (%)	36 (62,1%)
– тромбозы	36 (62,1%)
– акушерская патология	3 (5,2%)
Дебют поражения печени до диагноза СКВ, <i>n</i> (%)	17 (29,3%)
Активность печеночного процесса, <i>n</i> (%)	
– низкая	52 (89,7%),
– умеренная	4 (6,9%),
– высокая	2 (3,4%)
АСТ, <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили] (Ед/л)	44,0 [33,5; 106,5]
АЛТ, <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили] (Ед/л)	77,0 [49,5; 135,0]
Коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ), $M \pm SD$	0,74 $\pm$ 0,31
ГГТ, <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили] (Ед/л)	144,0 [68,5; 218,0]
ЩФ, <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили] (Ед/л)	179,0 [112,8; 288,5]
Повышение активности ферментов цитолиза и холестаза, <i>n</i> (%)	34 (58,6%)
– АСТ, <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили] (Ед/л)	50,0 [40,0; 110,0]
– АЛТ, <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили] (Ед/л)	91,0 [65,0; 139,0]
– ГГТ, <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили] (Ед/л)	170,0 [92,8; 223,5]
– ЩФ, <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили] (Ед/л)	217,0 [121,8; 344,0]
Синдром цитолиза, <i>n</i> (%)	19 (32,8%)
– АСТ, <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили] (Ед/л)	80,0 [36,5; 148,0]
– АЛТ, <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили] (Ед/л)	125,0 [56,0; 155,0]
Изолированное повышение активности ГГТ, <i>n</i> (%)	5 (8,6%)
– ГГТ, <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили] (Ед/л)	174,0 [89,5; 240,5]
Гепатомегалия по данным УЗИ, <i>n</i> (%)	30 (51,7%)
Признаки стеатоза по данным УЗИ, <i>n</i> (%)	21 (36,2%)

Примечание: АСТ – аспартатаминотрансфераза; ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза

Диагноз аутоиммунного гепатита 2-го типа в сочетании с первичным билиарным холангитом был установлен в 1 (0,3%) случае у пациентки, позитивной по антинуклеарным антителам, анти-LKM-1 и AMA-M2, с учетом гистологических данных, полученных при исследовании биоптата печени (умеренно выраженный перипортальный гепатит (ступенчатые некрозы), инфильтрация портальных трактов лимфоцитами и плазмócитами, образование гепатоцитарных «розеток», признаки негнойного деструктивного холангита, 3-я стадия фиброза). У 1 (0,3%) больного по данным МРХПГ были выявлены признаки, позволившие с учетом клинико-анамнестических данных и наличия у пациента тотальной формы язвенного колита диагностировать первичный склерозирующий холангит.

Повышение активности ферментов цитолиза и/или холестаза у 2 (0,6%) пациенток сочеталось с клинико-лабораторными признаками тромботической микроангиопатии с вовлечением других органов на фоне минимальной клинико-иммунологической активности СКВ. В анализах крови у обеих пациенток отмечались Кумбс-отрицательная гемолитическая анемия, ретикулоцитоз, наличие шисточитов в мазке крови, тромбоцитопения, повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ). При дополнительном обследовании у них были исключены вторичный АФС (отсутствие антифосфолипидных антител на момент обследования и двукратно анамнестически с разницей более 12 недель) и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (нормальный уровень активности ADAMTS-13). Обеим пациенткам было выполнено генетическое исследование, выявившее наследственную тромбофилию. 1 (0,3%) пациентке в возрасте 14 лет с учетом клинико-анамнестических данных, включая фотосенсибилизацию, сыпь на скулах, панцитопению, полисерозит, поражение почек (морфологические признаки волчаночного нефрита IV класса), диагностирована СКВ (5 критериев Американской коллегии ревматологов 1997 г.), проводилась пульс-терапия ГК в сочетании с циклофосфамидом с последующим пероральным приемом преднизолона и гидроксихлорохина, достигнута клинико-лабораторная ремиссия. С 32-летнего возраста у нее отмечалось развитие микроангиопатической гемолитической анемии и тромбоцитопении (до $40\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$) на фоне минимальной клинико-лабораторной активности СКВ, при этом отсутствовало улучшение гематологических показателей от усиления иммуносупрессивной терапии (возобновление пульс-терапии ГК в сочетании с циклофосфамидом, временные назначения азатиоприна, микофенолата мофетила). В возрасте 34 лет наблюдалась значительное снижение числа тромбоцитов на фоне беременности (до $30\text{--}40 \times 10^9/\text{л}$), сохранявшееся после родоразрешения (до $17 \times 10^9/\text{л}$). По данным генетического исследования выявлены гетерозиготные мутации генов фибриногена (FGB 455 G/A), ингибитора активатора плазминогена (PAI-1675 5G/4G), тромбоцитарного рецептора фибриногена (ITGB3 1565 T/C), гликопротеина Ia (ITGA2807 C/T), коагуляционного фактора XIII (F13A1 103 G/T), метионинсинтазы (MTR 2756 A/G), метионинсинтазы-редуктазы (MTRR 66 A/G). Развитие тромботической микроангиопатии у больной сопровождалось признаками ПП (повышение активности АСТ до 124 Ед/л, АЛТ — до 106 Ед/л, ГГТ — до 254 Ед/л), патологии поджелудочной железы (амилаза — 173 Ед/л), головного мозга (мелкие сосудистые очаги по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ)) на фоне низкой активности СКВ

(индекс SELENA-SLEDAI — 3 балла). Наиболее вероятным диагнозом с учетом клинико-лабораторной картины, а также эффекта от лечения свежесзамороженной плазмой и низкомолекулярными гепаринами представлялся атипичный гемолитико-уремический синдром с ПП, вовлечением поджелудочной железы и головного мозга.

У 1 (0,3%) больной с возраста 7 лет отмечались эпизоды болей в животе без четкой локализации и эпизоды диареи, тяжелые мигрени, позднее — эпизоды транзиторных ишемических атак. В возрасте 27 лет с учетом клинико-анамнестических данных (фотосенсибилизация, сыпь на скулах, артрит, лейкопения, повышенный титр антител к нативной ДНК) диагностирована СКВ (5 критериев Американской коллегии ревматологов 1997 г.). В возрасте 28 лет на фоне минимальной активности СКВ и отсутствия лабораторных признаков АФС отмечалось развитие акушерской патологии: самопроизвольный выкидыш на сроке 5 недель. Через 1 год во время нормально протекавшей второй беременности (при отсутствии лабораторных признаков АФС и при минимальной активности СКВ) на сроке 23 недели отмечено появление признаков HELLP-синдрома (с повышением активности АСТ до 135 Ед/л, АЛТ — до 111 Ед/л, снижением тромбоцитов до $144 \times 10^9/\text{л}$), позже — признаков фетоплацентарной недостаточности и задержки роста плода, на сроке 24–25 недель — антенатальная гибель плода с морфологической картиной множественных ишемических инфарктов сосудов плаценты. После второй беременности отмечены повторные венозные тромбозы глубоких вен верхних и нижних конечностей, усиление диареи с эпизодами болей в животе, развитием мальабсорбции, эрозивного колита (с морфологической картиной тромбозов сосудов подслизистого слоя и отсутствием признаков специфичности, характерных для болезни Крона и язвенного колита). Назначение рифаксимины, месалазина — без эффекта. По данным генетического исследования выявлены гомозиготная мутация гена ингибитора активатора плазминогена (PAI-1675 5G/4G), гетерозиготные мутации генов фибриногена (FGB 455 G/A), протромбина (FII 20210 G/A), тромбоцитарного рецептора фибриногена (ITGB3 1565 T/C), гликопротеина Ia (ITGA2807 C/T), коагуляционного фактора V (FV 1691 A/G), метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR 677 C/T). Наиболее вероятным диагнозом с учетом клинико-анамнестических данных (в том числе манифестации заболевания в детском возрасте), эффекта от лечения низкомолекулярными гепаринами представлялась наследственная тромбофилия с поражением печени, тонкой и толстой кишки, головного мозга, плаценты.

В 33 (10,5%) случаях клинико-лабораторные признаки ПП нельзя было объяснить наличием какого-либо самостоятельного заболевания печени. Таким образом, у 17 (29,4%) из 58 пациентов с признаками ПП был установлен диагноз лекарственного гепатита, у 4 (6,9%) — хронического вирусного гепатита С, у 2 (3,4%) — аутоиммунных заболеваний печени, у 2 (3,4%) — ПП при тромбофилиях. У большинства больных (33 (56,9%)) дифференциальный диагноз проводился между ВГ и НАЖБП (рис. 1).

Клинико-лабораторная характеристика 33 (10,5%) пациентов с признаками поражения печени представлена в таблице 3. У 2 (6,1%) из них ПП характеризовалось развитием желтухи и появлением дискомфорта в правом подреберье. В 31 (93,9%) случае заболевание проявлялось бессимптомным увеличением активности ферментов

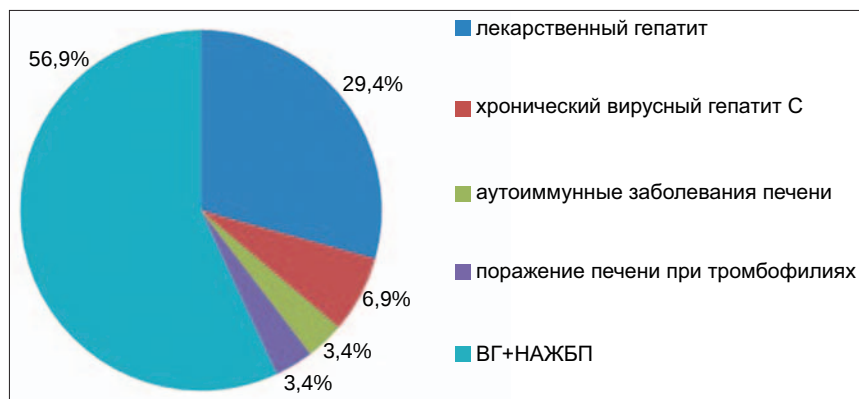


Рис. 1. Причины поражения печени у больных СКВ

Таблица 3. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с признаками поражения печени (n=33)

Показатели	Значения
Пол: мужчины/женщины, n (%)	6/27 (18,2%/81,8%)
Возраст на момент включения в исследование, М±SD (лет)	42,9±13,5
Возраст дебюта СКВ, М±SD (лет)	33,5±15,4
Возраст дебюта поражения печени, М±SD (лет)	41,6±13,8
Время от дебюта СКВ до поражения печени, Ме [25-й; 75-й перцентили] (мес.)	24,0 [8,5; 144,0]
Дебют поражения печени до диагноза СКВ, n (%)	15 (45,5%)
Активность печеночного процесса, n (%)	
– низкая	52 (89,7%),
– умеренная	4 (6,9%),
– высокая	2 (3,4%)
АСТ, Ме [25-й; 75-й перцентили] (Ед/л)	43,5 [34,3; 117,8]
АЛТ, Ме [25-й; 75-й перцентили] (Ед/л)	70,0 [45,5; 152,8]
Коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ), М±SD	0,80±0,28
ГГТ, Ме [25-й; 75-й перцентили] (Ед/л)	125,0 [69,0; 194,0]
ЩФ, Ме [25-й; 75-й перцентили] (Ед/л)	211,5 [119,5; 288,5]
Общий билирубин, Ме [25-й; 75-й перцентили] (мкмоль/л)	8,8 [6,2; 13,2]
Гепатомегалия по данным УЗИ, n (%)	27 (81,8%)
Признаки стеатоза по данным УЗИ, n (%)	15 (45,5%)
Вторичный АФС, n (%)	21 (63,6%)
ИМТ, М±SD (кг/м²)	28,3±6,3
Метаболический синдром, n (%)	14 (42,4%)
Гемоглобин, Ме [25-й; 75-й перцентили] (г/л)	126,0 [95,0; 134,0]
Тромбоциты, Ме [25-й; 75-й перцентили] (10 ⁹ /л)	227,0 [181,9; 283,0]
Лейкоциты, Ме [25-й; 75-й перцентили] (10 ⁹ /л)	5,8 [4,0; 7,2]
СОЭ, Ме [25-й; 75-й перцентили] (мм/ч)	24,0 [10,0; 40,0]
Антинуклеарные антитела, Ме [25-й; 75-й перцентили] (титр)	1:80 [1:10; 1:320]
Антитела к двуспиральной ДНК, Ме [25-й; 75-й перцентили] (МЕ/мл)	53,9 [5,4; 133,8]
СРБ, Ме [25-й; 75-й перцентили] (мг/дл)	0,0 [0,0; 2,1]
Фибриноген, Ме [25-й; 75-й перцентили] (г/л)	3,2 [2,7; 4,0]
Гипокомплементемия, n (%)	11 (33,3%)
Гемолитическая активность комплемента, Ме [25-й; 75-й перцентили] (гем. ед.)	32,7 [21,1; 36,6]
С3 компонент комплемента, Ме [25-й; 75-й перцентили] (мг/дл)	103,0 [61,9; 132,5]
С4 компонент комплемента, Ме [25-й; 75-й перцентили] (мг/дл)	19,1 [10,3; 26,0]
Антитела к кардиолипину IgM, Ме [25-й; 75-й перцентили] (МЕ/мл)	3,0 [0,9; 7,8]
Антитела к кардиолипину IgG, Ме [25-й; 75-й перцентили] (МЕ/мл)	2,1 [0,5; 15,1]
Индекс активности СКВ SELANA-SLEDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили] (баллы)	8,0 [4,0; 13,0]
Проводимая лекарственная терапия на момент включения в исследование, n (%)	22 (66,7%)
Глюкокортикоиды, n (%)	20 (60,6%)
Суточная доза преднизолона на момент включения в исследование, Ме [25-й; 75-й перцентили] (мг/сут.)	10,0 [5,0; 10,0]
Длительность предшествующей терапии ГК, Ме [25-й; 75-й перцентили] (мес.)	36,0 [12,0; 190,0]
Кумулятивная доза преднизолона, Ме [25-й; 75-й перцентили] (мг)	13350 [4950; 49800]
Месячная доза преднизолона, Ме [25-й; 75-й перцентили] (мг)	315,8 [258,0; 434,5]

Показатели	Значения
Применяемые до включения в исследование дозы преднизолона, Ме [25-й; 75-й перцентили] (мг/сут)	
– минимальная	10,0 [5,0; 10,0]
– средняя	10,5 [8,6; 14,5]
– максимальная	40,0 [17,5; 60,0]
Циклофосфамид (в предшествующие 6 месяцев), <i>n</i> (%)	1 (3,0%)
Циклофосфамид (за все время предшествующего лечения), <i>n</i> (%)	7 (21,2%)
Кумулятивная доза циклофосфамида, Ме [25-й; 75-й перцентили] (мг)	9800 [600; 19900]
Плаквенил, <i>n</i> (%)	7 (21,2%)
Азатиоприн, <i>n</i> (%)	2 (6,1%)
Нестероидные противовоспалительные препараты, <i>n</i> (%)	2 (6,1%)
Клексан, <i>n</i> (%)	4 (12,1%)
Варфарин, <i>n</i> (%)	3 (9,1%)
Прадакса, <i>n</i> (%)	1 (3,0%)
Цетиризин, <i>n</i> (%)	1 (3,0%)
Крестор, <i>n</i> (%)	1 (3,0%)
Шкала RUCAM, Ме [25-й; 75-й перцентили] (баллы)	2,0 [0,0; 2,0]

Таблица 4. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с наличием и отсутствием признаков стеатоза печени

Признаки	Наличие стеатоза (<i>n</i> =15)	Отсутствие стеатоза (<i>n</i> =18)	<i>p</i>
Пол: мужчины/женщины, <i>n</i> (%)	4/11 (26,7%/73,3%)	2/16 (11,1%/88,9%)	0,375
Возраст дебюта СКВ, М±SD (лет)	35,5±17,8	31,8±13,4	0,513
Возраст дебюта поражения печени, М±SD (лет)	47,2±11,7	36,9±13,9	0,019
Время от дебюта СКВ до поражения печени, Ме [25-й; 75-й перцентили] (мес.)	36,0 [24,0; 240,0]	12,0 [2,0; 90,0]	0,021
Дебют поражения печени до диагноза СКВ, <i>n</i> (%)	3 (20,0%)	12 (66,7%)	0,013
ИМТ, М±SD (кг/м ²)	32,4±4,5	24,7±5,5	<0,001
Метаболический синдром, <i>n</i> (%)	11 (73,3%)	3 (16,7%)	0,002
АСТ, Ме [25-й; 75-й перцентили] (Ед/л)	40,0 [25,0; 43,0]	74,0 [43,5; 162,0]	0,002
АЛТ, Ме [25-й; 75-й перцентили] (Ед/л)	65,0 [31,0; 77,0]	131,0 [49,5; 180,0]	0,040
Коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ), М±SD	0,74±0,31	0,84±0,26	0,322
ГГТ, Ме [25-й; 75-й перцентили] (Ед/л)	128,0 [68,0; 176,0]	123,5 [70,8; 208,3]	0,635
ЩФ, Ме [25-й; 75-й перцентили] (Ед/л)	167,0 [112,3; 227,8]	262,5 [133,3; 364,0]	0,090
Общий билирубин, Ме [25-й; 75-й перцентили] (мкмоль/л)	8,8 [5,8; 13,1]	8,8 [7,0; 13,4]	0,622
Гепатомегалия по данным УЗИ, <i>n</i> (%)	13 (86,7%)	14 (77,8%)	0,665
Индекс активности СКВ SELENA-SLEDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили] (баллы)	5,0 [3,0; 7,0]	12,0 [7,5; 15,3]	0,004
Высокая активность СКВ (SELENA-SLEDAI>10), <i>n</i> (%)	2 (13,3%)	10 (55,6%)	0,027
Вторичный АФС, <i>n</i> (%)	7 (46,7%)	14 (77,8%)	0,083
Терапия ГК на момент выявления признаков поражения печени, <i>n</i> (%)	14 (93,3%)	6 (33,3%)	0,001

Примечание: полужирным шрифтом выделены признаки, различия по которым между группами статистически значимы (при $p < 0,05$)

цитоллиза и/или холестаза при отсутствии клинических жалоб. На момент развития поражения печени 22 (66,7%) пациентам проводилась лекарственная терапия, однако медиана оценки по шкале RUCAM составила 2,0 [0,0; 2,0] балла, в связи с чем лекарственное поражение печени у этих больных маловероятно.

Для оценки влияния различных факторов на течение поражения печени 33 больных были разделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия признаков СП, вторичного АФС и степени активности СКВ. Признаки СП по результатам УЗИ органов брюшной полости наблюдались у 15 (43,5%) из 33 пациентов (табл. 4).

При отсутствии признаков СП повышение активности ферментов цитоллиза и/или холестаза впервые возникало в среднем на 10 лет раньше, чем у больных с СП ($p=0,019$). Первые признаки ПП у больных без СП появлялись в среднем через 1 год после дебюта СКВ, в то время как у пациентов с СП – через 3 года ($p=0,021$). У большей части пациентов (66,7%) без СП поражение печени

развивалось еще до установления диагноза СКВ, что наблюдалось лишь в единичных случаях (20,0%) при наличии СП ($p=0,013$). Среди больных с СП преобладали пациенты с метаболическим синдромом (73,3%), средний ИМТ у них составил $32,4 \pm 4,5$ кг/м², в то время как у пациентов без стеатоза – $24,7 \pm 5,5$ кг/м² ($p < 0,001$). У пациентов без СП отмечалась статистически значимо более высокая активность аминотрансфераз с увеличением в среднем в 2–3 раза ($p < 0,05$), при этом в обеих группах превалировало повышение активности АЛТ над АСТ. Активность печеночного процесса у больных с СП была низкая, при этом в среднем активность АЛТ повышалась в 1,5 раза, в то время как активность АСТ была в пределах нормы или превышала ее незначительно. У пациентов без СП признаки ПП наблюдались преимущественно при высокой активности СКВ (медиана SELENA-SLEDAI – 12,0 [7,5; 15,3] баллов) в отличие от больных с СП (медиана SELENA-SLEDAI – 5,0 [3,0; 7,0] баллов; $p=0,004$). В большинстве случаев (93,3%) пациенты с СП на момент возникновения признаков ПП

Таблица 5. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с вторичным АФС с признаками поражения печени

Показатели	Пациенты с АФС (n=21)
Сосудистый тромбоз, n (%)	21 (100,0%)
Патология беременности, n (%)	1 (4,8%)
Серологические маркеры (анамнестически), n (%)	
– АКЛ	16 (76,2%)
– анти- β_2 -ГП 1	3 (14,3%)
– ВА	7 (33,3%)
Более 1 серологического маркера (анамнестически), n (%)	5 (23,8%)
– АКЛ+ВА	3 (14,3%)
– АКЛ+анти- β_2 -ГП 1	2 (9,5%)
На момент развития поражения печени	
Катастрофический АФС, n (%)	1 (4,8%)
Повышение уровня антифосфолипидных антител, n (%)	
– АКЛ IgG	5 (23,8%)
– АКЛ IgM	8 (38,1%)
– анти-бета-2 ГП 1 IgM	2 (9,5%)
– ВА	1 (4,8%)
АКЛ IgG, Ме [25-й; 75-й перцентили] (МЕ/мл)	5,4 [0,8; 18,1]
АКЛ IgM, Ме [25-й; 75-й перцентили] (МЕ/мл)	7,8 [0,5; 18,0]

Примечание: АКЛ – антитела к кардиолипину; анти- β_2 -ГП 1 – антитела к β_2 -гликопротеину 1; ВА – волчаночный антикоагулянт

получали терапию ГК. Лишь небольшая часть (33,3%) больных без СП принимали ГК до появления признаков поражения печени ($p=0,001$).

Вторичный АФС был диагностирован у 21 (63,4%) из 33 пациентов (табл. 5).

Обсуждение

По результатам анализа 313 больных СКВ показано, что поражение печени в данной группе характеризовалось преимущественно клинически бессимптомным повышением активности ферментов цитолиза и/или холестаза в 58 (18,5%) случаях, что соответствует данным других исследований (18,6–60%) [1–6, 13, 14]. При поражении печени у больных СКВ дифференциальный диагноз проводится между вирусным гепатитом, НАЖБП, алкогольной болезнью печени, токсическим, лекарственным гепатитом, ВГ и редкими заболеваниями печени, особенно аутоиммунными [1–8, 13, 14]. Пациенты с СКВ являются группой риска по развитию вирусного гепатита в связи с частым назначением инъекционных препаратов, инфузионной терапии препаратами крови, эндоскопических исследований. По нашим данным, хронический вирусный гепатит С был диагностирован в 4 (1,3%) случаях, что согласуется с результатами других работ (1,2–7%) [1–4]. Лекарственный гепатит выявлялся несколько реже (в 17 (5,4%) случаях), чем в других исследованиях (7,5–17,3%) [1–4, 5, 14], и характеризовался в основном цитолитическим синдромом с преимущественным повышением активности АЛТ (коэффициент де Ритиса – $0,49 \pm 0,19$). Он развивался в первые дни после начала терапии новым препаратом, чаще ГК в высоких и сверхвысоких дозах и цитостатиками. После отмены или снижения дозы препарата наблюдалась быстрая (от недели до месяца) нормализация уровня ферментов, что было показано и в других исследованиях [2, 4, 5].

По литературным данным, частота аутоиммунных заболеваний печени у больных СКВ варьирует от 0,8 до 20%. Чаще встречаются аутоиммунный гепатит (1,3–20%), в большинстве случаев 1-го типа, первичный билиарный

холангит (0,8–15%), в то время как случаи сочетания с первичным склерозирующим холангитом единичны [4, 5, 13, 18]. В нашем исследовании в 1 (0,3%) случае был установлен диагноз аутоиммунного гепатита 2-го типа в сочетании с первичным билиарным холангитом, в 1 (0,3%) – первичного склерозирующего холангита в сочетании с язвенным колитом.

Поражение печени в 2 (0,6%) случаях сочеталось с клинико-лабораторными признаками тромботической микроангиопатии с вовлечением других органов при минимальной степени активности СКВ и отсутствии АФС, что отличало их от течения заболевания у остальных пациентов. Причиной поражения печени у этих больных были тромбофилические состояния (атипичный гемолитико-уремический синдром и наследственная тромбофилия). По данным литературы, поражение печени при наследственных и приобретенных тромбофилиях (среди которых основное место занимает АФС) чаще связано с развитием тромбозов печеночной артерии, воротной и печеночных вен, что может требовать проведения трансплантации печени [19, 20]. По нашим данным, поражение печени у 2 пациенток не было вызвано гемодинамически значимым тромбозом крупных сосудов печени. Развитие гиперферментемии более вероятно было связано с тромбообразованием в сосудах микроциркуляторного русла печени. У обеих пациенток имелась наследственная тромбофилия с мутациями генов коагуляционных факторов, фолатного цикла, фибриногена, тромбоцитарных рецепторов, а также полиморфизмы 4G/4G и 5G/4G гена ингибитора активатора плазминогена (PAI-1 675 5G/4G), для которых была показана ассоциация с различными тромбозами у пациентов с СКВ и АФС [21]. Клиническая манифестация и тяжесть течения тромботических микроангиопатий с ПП у этих больных, вероятно, была обусловлена сочетанием предрасполагающих к гиперкоагуляции факторов – наследственной тромбофилии, атипичного гемолитико-уремического синдрома, СКВ и беременности.

По нашим данным, в 33 (10,5%) случаях клинико-лабораторные признаки ПП нельзя было объяснить наличием

какого-либо самостоятельного заболевания печени. Была обнаружена статистически значимая связь концентрации аминотрансфераз с характерными клиническими и лабораторными признаками активности СКВ (значениями индекса SELENA-SLEDAI, гипокомплементемией и выраженностью лейкопении). Это позволяет предполагать значительный вклад активности СКВ в развитие ПП у 33 пациентов. Более высокая активность СКВ и частота гематологических проявлений (лейкопении, тромбоцитопении и гипокомплементемии) у больных СКВ с признаками поражения печени была показана в других исследованиях [3, 7, 22]. Y. Liu и соавт. [22] также обнаружили связь содержания аминотрансфераз с лабораторными признаками активности СКВ (прямую корреляцию с уровнем антител к двуспиральной ДНК и обратную — со значениями С3 компонента комплемента).

Учитывая частое выявление признаков СП по данным УЗИ (в 15 (43,5%) случаях) и метаболического синдрома (в 14 (42,4%) случаях) среди 33 пациентов с ПП, нельзя было исключить НАЖБП у части больных. Окончательное уточнение причины поражения печени у этих пациентов затруднено. Это связано с отсутствием диагностических критериев ВГ и значительным сходством гистологической картины НАЖБП и ВГ [2, 3, 4, 7, 8, 14]. По нашим данным, выявление признаков СП было статистически значимо ассоциировано с более низкой активностью печеночного процесса. Поражение печени 15 (4,8%) больных с признаками СП характеризовалось незначительным повышением активности аминотрансфераз (в среднем до 1,5 раз) на фоне низкой активности СКВ (медиана SELENA-SLEDAI — 5,0 [3,0; 7,0] баллов). Средний ИМТ у пациентов с признаками СП составил $32,4 \pm 4,5$ кг/м², большинство из них (73,3%) имели метаболический синдром. Поражение печени у больных с признаками СП возникало в среднем через 3 года от дебюта СКВ, при этом в большинстве (93,3%) случаев пациенты длительно получали терапию ГК, которая способствует развитию СП [23]. В связи с этим можно предположить, что ПП у пациентов с признаками СП было связано с НАЖБП, а не с влиянием активности СКВ.

В нашем исследовании у 18 (5,7%) пациентов без признаков СП наблюдалась более высокая активность ферментов цитолиза и/или холестаза с повышением активности аминотрансфераз в среднем в 2–3 раза, а максимально — в 20 раз. Признаки ПП при отсутствии СП возникали в более молодом возрасте (на 10 лет раньше, чем у больных с СП) и в среднем — в течение первого года после дебюта СКВ. ПП у пациентов без признаков СП развивалось при средней и высокой степени активности СКВ преимущественно у больных с нормальным ИМТ и без метаболического синдрома. Это позволяет предполагать, что причиной ПП у этих больных являлся ВГ, а наличие НАЖБП было маловероятным. Первый эпизод увеличения активности ферментов цитолиза и/или холестаза у больных без СП в 66,7% случаев был отмечен еще до установления диагноза СКВ и начала терапии ГК. Возникновение ВГ при первых проявлениях СКВ еще до верификации диагноза

(в 36–58,3% случаев) и в периоды высокой активности СКВ было показано и другими авторами [3, 5, 7, 8].

В нашем исследовании у пациентов с высокой активностью СКВ отмечалась статистически значимо более высокая активность печеночного процесса с повышением АЛТ в среднем в 3 раза, что характерно для ВГ и по данным других работ [2, 3, 4, 7, 8]. У больных с высокой активностью СКВ в единичных случаях были выявлены признаки СП, и проводилась терапия ГК на момент развития ПП. Это также свидетельствует о том, что высокая активность СКВ способствует развитию более выраженных лабораторных признаков ПП. Другими исследователями также была продемонстрирована преимущественно высокая степень активности СКВ у больных ВГ [3, 7].

У пациентов с низкой и умеренной активностью СКВ наблюдалась меньшая активность печеночного процесса. Статистически значимо чаще у этих больных обнаруживались признаки СП, и проводилась терапия ГК. Повидимому, роль активности СКВ у этих пациентов была минимальна, а появление лабораторных признаков ПП было в большей степени связано с НАЖБП.

По нашим данным, наличие АФС было ассоциировано с более высокой активностью аминотрансфераз. У больных СКВ с вторичным АФС признаки ПП возникали в значительно более молодом возрасте ($36,3 \pm 12,2$ года), чем при его отсутствии ($50,9 \pm 11,6$ года). Активность ферментов цитолиза и/или холестаза была выше у пациентов с вторичным АФС, причем статистически значимые различия между группами отмечались по активности АСТ и ЩФ. Группы больных с АФС и без него не различались по степени активности СКВ и частоте признаков СП. В связи с этим выявленные различия по активности ферментов цитолиза и холестаза, более вероятно, обусловлены проявлениями АФС.

Поражение печени больных СКВ с вторичным АФС связывают с тромбозами в различных сосудах печеночного региона с нарушением кровоснабжения вплоть до развития инфаркта печени [5, 9–11]. Повышение активности ЩФ и аминотрансфераз с преобладанием АСТ было описано при катастрофическом течении АФС при СКВ с развитием множественных инфарктов в печени [24]. Статистически значимо более высокая активность АСТ при наличии АФС может быть обусловлена ишемическим поражением печени из-за развития тромботической микроангиопатии.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тареев ЕМ. Коллагенозы. М.; 1965:380. [Tareev EM. Collagenoses. Moscow; 1965:380 (In Russ.).]
2. Runyon BA, LaBrecque DR, Anuras S. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. Report of 33 histologically-proved cases and review of the literature. *Am J Med.* 1980;69(2):187–194. doi: 10.1016/0002-9343(80)90378-2
3. Piga M, Vacca A, Porru G, Cauli A, Mathieu A. Liver involvement in systemic lupus erythematosus: incidence, clinical course and outcome of lupus hepatitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(4):504–510.
4. Chowdhary VR, Crowson CS, Poterucha JJ, Moder KG. Liver involvement in systemic lupus erythematosus: case review

- of 40 patients. *J Rheumatol*. 2008;35(11):2159-2164. doi: 10.3899/jrheum.080336
5. Bessone F, Poles N, Roma MG. Challenge of liver disease in systemic lupus erythematosus: Clues for diagnosis and hints for pathogenesis. *World J Hepatol*. 2014;6(6):394-409. doi: 10.4254/wjh.v6.i6.394
 6. Brewer BN, Kamen DL. Gastrointestinal and hepatic disease in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44(1):165-175. doi: 10.1016/j.rdc.2017.09.011
 7. Zheng RH, Wang JH, Wang SB, Chen J, Guan WM, Chen MH. Clinical and immunopathological features of patients with lupus hepatitis. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(2):260-266. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20121153
 8. Khalifa M, Benjazia E, Rezgui A, Ghannouchi N, Alaoua A, Braham A, et al. Lupus hepatitis: A case series of 12 patients. *Rev Med Interne*. 2011;32(6):347-349. doi: 10.1016/j.revmed.2010.10.357
 9. Li C, Zhao J, Zhao Y. Hepatic infarction caused by antiphospholipid syndrome secondary to systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2019;46(7):755-756. doi: 10.3899/jrheum.181241
 10. Maruoka M, Tsunoda S, Furukawa T, Honda O, Yoshikawa T, Fujita K, et al. A case of HELLP syndrome at 34w-pregnancy with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome; Importance of measurement of VW factor. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2015;38(2):121-126. doi: 10.2177/jsci.38.121
 11. Uthman I, Khamashta M. The abdominal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(11):1641-1647. doi: 10.1093/rheumatology/kem158
 12. Sakhel K, Usta IM, Hannoun A, Arayssi T, Nassar AH. Liver infarction in a woman with systemic lupus erythematosus and secondary anti-phospholipid and HELLP syndrome. *Scand J Rheumatol*. 2006;35(5):405-408. doi: 10.1080/03009740600588343
 13. Efe C, Purnak T, Ozaslan E, Ozbalkan Z, Karaaslan Y, Altiparmak E, et al. Autoimmune liver disease in patients with systemic lupus erythematosus: A retrospective analysis of 147 cases. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(6):732-737. doi: 10.3109/00365521.2011.558114
 14. Kamata Y, Kamimura T, Yoshio T, Hirata D, Masuyama J, Isoda N, et al. Systemic lupus erythematosus with steroid induced non-alcoholic steatohepatitis: A case report. *Ryumachi*. 2003;43(4):667-671.
 15. Hochberg MC. 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
 16. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005;353(24):2550-2558. doi: 10.1056/NEJMoa051135
 17. Myakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
 18. Hammami S, Chaabane N, Mahmoudi H, Bdioui F, Saffar H. Late-onset systemic lupus erythematosus-associated primary biliary cirrhosis. *Int Arch Med*. 2013;6(1):3. doi: 10.1186/1755-7682-6-3
 19. Reshetnyak TM, Seredavkina NV, Satybaldyeva MA, Nasonov EL, Reshetnyak VI. Liver transplantation in a patient with primary antiphospholipid syndrome and Budd – Chiari syndrome. *World J Hepatol* 2015;7(19):2229-2236. doi: 10.4254/wjh.v7.i19.2229
 20. Reshetnyak VI, Maev IV, Reshetnyak TM, Zhuravel SV, Pisarev VM. Liver disease and hemostasis (review) Part 2. Cholestatic liver disease and hemostasis. *General Reanimatology*. 2019;15(6):80-93. doi: 10.15360/1813-9779-2019-6-80-93
 21. Решетняк ТМ, Острякова ЕВ, Патрушева НЛ, Патрушев ЛИ, Александрова ЕН, Середавкина НВ, и др. Полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена 1-го типа и тромбозы у больных с антифосфолипидным синдромом. *Терапевтический архив*. 2013;85(1):76-84. [Reshetniak TM, Ostriakova EV, Patrusheva NL, Patrushev LI, Aleksandrova EN, Seredavkina NV, et al. Plasminogen activator inhibitor type 1 gene polymorphism and thromboses in patients with antiphospholipid syndrome. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2013;85(1):76-84 (In Russ.)].
 22. Liu Y, Yu J, Oaks Z, Marchena-Mendez I, Francis L, Bonilla E, et al. Liver injury correlates with biomarkers of autoimmunity and disease activity and represents an organ system involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol*. 2015;160(2):319-327. doi: 10.1016/j.clim.2015.07.001
 23. Woods CP, Hazlehurst JM, Tomlinson JW. Glucocorticoids and non-alcoholic fatty liver disease. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;154:94-103. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.07.020
 24. Ozaras R, Mert A, Yilmaz MH, Kumbasar H, Tabak F, Ozturk R, et al. Liver involvement in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Intern Med*. 2004;43(4):346-347. doi: 10.2169/internalmedicine.43.346

Панова А.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1728-5749>

Авдеев В.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7901-6635>

Краснова Т.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6175-1076>

Розина Т.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7939-1416>

Павликова Е.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7693-5281>

Георгинова О.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7542-8189>

Филатова А.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1530-3464>

Борисов Е.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2216-0326>

Новиков П.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0148-5655>

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Минздрава России 105062, Российская Федерация, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19
³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

²Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases 105062, Russian Federation, Moscow, Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Лисицына Татьяна Андреевна, talisitsyna@rambler.ru

Contacts: Tatiana Lisitsyna, talisitsyna@rambler.ru

Поступила 10.11.2020
Принята 16.03.2021

Сравнительная эффективность различных схем иммуносупрессивной терапии увеита у пациентов с болезнью Бехчета

Т.А. Лисицына¹, Г.А. Давыдова², З.С. Алекберова¹, Р.Г. Голоева¹, Л.А. Катаргина², Е.Л. Насонов^{1,3}

Цель исследования — оценить эффективность различных схем иммуносупрессивной терапии текущего увеита, применяемых в реальной клинической практике у пациентов с болезнью Бехчета (ББ).

Материал и методы. В исследование включен 531 пациент с достоверным (критерии ICBBD 2014 г.) диагнозом ББ, наблюдающийся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2006 по 2020 г. Большинство (62,3%) пациентов были мужчинами. Средний возраст составил 32,9±10,0 года, медиана длительности ББ — 96 [48; 174] месяцев. 60,4% пациентов имели поражение глаз, в 70,7% случаев оно было представлено обострением увеита (ОУ). У 202 пациентов с ОУ активность увеита оценивалась по индексу BOS24 (Behçet's disease Ocular attack Score 24). Общая активность ББ оценивалась по индексу BDCAF (Behçet Disease Current Activity Form). Глюкокортикоиды (ГК) системно получали 68,7% больных с ОУ, в том числе 51,5% — в виде пульс-терапии. 88,9% пациентов с ОУ получали цитотоксики: 33,5% — циклоспорин (ЦС), 20,7% — азатиоприн (АЗА), 11,4% — АЗА+колхицин (КОЛ), 8,8% — АЗА+ЦС, 7,5% — КОЛ, 3,9% — циклофосфамид (ЦФ). 11,9% пациентов с ОУ были назначены генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), преимущественно ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО-α) (11,4%: 8,8% — адалимумаб, 2,2% — инфликсимаб, 0,4% — голimumаб) и ритуксимаб (0,4%). Медиана промежутка до оценки эффективности терапии составляла 18,0 [8,0; 36,0] месяцев.

Результаты. Согласно динамике BDCAF, к концу наблюдения активность ББ статистически значимо снизилась во всех группах, за исключением пациентов, получавших КОЛ. Более значимое снижение активности заболевания отмечено в группах комбинированной терапии: АЗА+ЦС (ΔBDCAF=−4,08±3,60) и АЗА+КОЛ (ΔBDCAF=−3,57±2,50), а также в группе ЦС (ΔBDCAF=−3,57±3,39), однако статистически значимых различий по ΔBDCAF между группами не было, что не позволяет говорить о статистически значимом преимуществе того или иного препарата. Не отмечено существенных различий динамики BDCAF между пациентами, получавшими (ΔBDCAF=−3,41±3,89) и не получавшими (ΔBDCAF=−3,59±3,23) ГИБП. Согласно динамике BOS24, наиболее эффективными для купирования симптомов внутриглазного воспаления были ЦС, АЗА, комбинация ЦС+АЗА и ЦФ (медиана ΔBOS24 составляла −7,0 [−12,0; −3,0], −7,0 [−15,0; −2,0], −5,0 [−8,0; −2,0] и −4,0 [−14,0; −2,0] соответственно). Различия между BOS24 до и после лечения в этих группах были статистически значимыми. При назначении АЗА+КОЛ или КОЛ активность увеита на фоне терапии снижалась, но статистически не значимо (медиана ΔBOS24 составила −1,0 [−4,0; 0] и −0,5 [−2,0; 0] соответственно). Судя по динамике ΔBOS24, ЦС при увеите был статистически значимо более эффективен, чем АЗА+КОЛ и КОЛ; АЗА был более эффективен, чем КОЛ. ГИБП, преимущественно адалимумаб, более существенно и быстро снижают выраженность внутриглазного воспаления по сравнению с ГК и цитотоксиками (медиана ΔBOS24 составила −7,0 [−18,0; 0] и −4,0 [−9,0; −1,0] соответственно), однако эти различия не достигали статистической значимости, что может быть связано с малой численностью группы ГИБП.

Заключение. Более эффективными препаратами для купирования симптомов увеита у больных ББ являются ЦС, АЗА и их сочетание, а также иФНО-α (преимущественно адалимумаб). Индекс BOS24 является надежным инструментом, позволяющим количественно определить активность увеита у больных ББ и её динамику на фоне противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии.

Ключевые слова: болезнь Бехчета, индекс активности увеита, эффективность иммуносупрессивной терапии. **Для цитирования:** Лисицына ТА, Давыдова ГА, Алекберова ЗС, Голоева РГ, Катаргина ЛА, Насонов ЕЛ. Сравнительная эффективность различных схем иммуносупрессивной терапии увеита у пациентов с болезнью Бехчета. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):173–183.

COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF VARIOUS IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY REGIMENS FOR UVEITIS IN PATIENTS WITH BEHÇET'S DISEASE

Tatiana A. Lisitsyna¹, Galina A. Davydova², Zemfira S. Alekberova¹, Regina G. Goloeva¹, Lyudmila A. Katargina², Evgeny L. Nasonov^{1,3}

The aim — to evaluate the effectiveness of various immunosuppressive therapy schemes for current uveitis used in real clinical practice in patients with Behçet's disease (BD).

Material and methods. The study included 531 patients with a reliable (ICBD criteria 2014) diagnosis of BD, observed in the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology from 2006 to 2020. The majority were men (331 (62.3%)). The average age (M±SD) was 32.9±10.0 years, the median duration of BD (Me (25%; 75%)) — 96 (48; 174) months. 60.4% patients had uveitis, 70.7% — exacerbation of uveitis (EU). Uveitis activity was assessed by the BOS24 index (Behçet's disease Ocular attack Score 24) in 202 patients with EU. The total activity of BD was evaluated according to BDCAF index (Behçet's Disease Current Activity Form). Glucocorticoids (GC) was systematically received by 68.7% patients with EU, including 51.5% in the form of pulse therapy. 88.9% patients with EU received cytotoxics: 33.5% — cyclosporine (CS), 20.7% — azathioprine (AZA), 11.4% — AZA+COL, 8.8% — AZA+CS, 7.5% — colchicine (COL), 3.9% — cyclophosphamide (CPh). 11.9% patients with EU were prescribe Biologics, mainly i-TNF-α (11.4%: 8.8% — adalimumab, 2.2% — infliximab, 0.4% — golimumab) and rituximab (0.4%). The effectiveness of therapy was evaluated on average after 18.0 (8.0; 36.0) months.

Results. According to the dynamics of BDCAF, by the end of follow-up, BD activity significantly decreased in all groups, with the exception of patients who received COL. A more significant decrease in BDCAF was observed in the combination therapy groups: AZA+CS ($\Delta\text{BDCAF} = -4.08 \pm 3.60$), AZA+COL ($\Delta\text{BDCAF} = -3.57 \pm 2.50$), as well as in the CS group ($\Delta\text{BDCAF} = -3.57 \pm 3.39$), but no statistically significant differences in ΔBDCAF between the groups were obtained, which does not allow us to speak about a significant advantage of a particular drug. There were no significant differences in ΔBDCAF between patients who received ($\Delta\text{BDCAF} = -3.41 \pm 3.89$) and those who did not receive ($\Delta\text{BDCAF} = -3.59 \pm 3.23$) Biologics. According to the dynamics of BOS24, the most effective for relieving symptoms of intraocular inflammation were CS ($\Delta\text{BOS24} = -7.0 (-12.0; -3.0)$), AZA ($\Delta\text{BOS24} = -7.0 (-15.0; -2.0)$), a combination of CS+AZA ($\Delta\text{BOS24} = -5.0 (-8.0; -2.0)$) and CPh ($\Delta\text{BOS24} = -4.0 (-14.0; -2.0)$). The differences between BOS24 before and after treatment in these groups were statistically significant. When assigning AZA+COL ($\Delta\text{BOS24} = -1.0 (-4.0; 0)$) or COL ($\Delta\text{BOS24} = -0.5 (-2.0; 0)$) uveitis activity decreased during therapy, but not significantly. According to ΔBOS24 , uveitis therapy by CS was statistically significantly more effective compared to AZA+COL and COL; and AZA treatment, compared to COL. Biologics, mainly adalimumab, significantly and rapidly reduce the severity of intraocular inflammation ($\Delta\text{BOS24} = -7.0 (-18.0; 0)$) compared with GC and cytotoxics ($\Delta\text{BOS24} = -4.0 (-9.0; -1.0)$), however statistically significant differences between the groups were not obtained due to the small number of Biologics groups.

Conclusion. CS, AZA and their combination, as well as i-TNF- α (mainly adalimumab) are more effective for relieving uveitis symptoms in patients with BD. BOS24 is a reliable tool for quantifying the activity of uveitis in BD patients and its dynamics against the background of anti-inflammatory and immunosuppressive therapy.

Key words: Behçet's disease, uveitis activity index, effectiveness of immuno-suppressive therapy

For citation: Lisitsyna TA, Davydova GA, Alekberova ZS, Goloeva RG, Katargina LA, Nasonov EL. Comparative effectiveness of various immuno-suppressive therapy regimens for uveitis in patients with Behçet's disease. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):173–183 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-173-183

Болезнь/синдром Бехчета (ББ) – системный васкулит неизвестной этиологии, характеризующийся поражением сосудов любого типа и калибра, проявляющийся рецидивами язвенного процесса в ротовой полости и на гениталиях, поражением глаз, суставов, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), центральной нервной системы и других органов [1]. Глаза вовлекаются в патологический процесс у 50–70% больных ББ, чаще у мужчин. Обычно поражение глаз развивается через 2–3 года после появления афтозного стоматита и/или язв гениталий, и только у 10–20% пациентов возможен дебют ББ с поражения глаз. Для ББ характерен рецидивирующий двусторонний негранулематозный увеит, чаще задний или генерализованный; изолированный передний увеит выявляется только у 10% пациентов. К другим, более редким, глазным проявлениям ББ относят эписклерит, склерит, язвы конъюнктивы, кератит, воспаление орбиты, изолированный оптический неврит и парез глазодвигательных мышц. Наиболее частыми осложнениями увеита у пациентов с ББ считаются отек и дегенерация макулы, атрофия сетчатки или зрительного нерва, неоваскуляризация и отслойка сетчатки, катаракта, задние синехии, вторичная глаукома, паралич экстраокулярных мышц [1–6].

Оценка степени активности и эффективности терапии увеита при ББ традиционно основывается на подсчете частоты обострений увеита (ОУ), оценке динамики остроты зрения, локализации воспалительного процесса (задний и генерализованный увеит более серьезны, чем передний), наличия или отсутствия тяжелых воспалительных проявлений (гипопион, вовлечение сетчатки, желтого пятна (макулы) или диска зрительного нерва) и мнения врача о тяжести каждого обострения (легкое, умеренное, тяжелое). Для оценки общей активности ББ используется индекс BDCAF (Behçet Disease Current Activity Form) [7], который учитывает все новые клинические симптомы, в том числе офтальмологические, появившиеся у пациента за 4 недели, предшествующие врачебному осмотру. Определение активности увеита с помощью индекса BDCAF возможно, но зависит от ответа пациента на вопросы, касающиеся симптомов увеита (покраснение глаз, нечеткость зрения, боль в глазах), и поэтому эта оценка достаточно субъективна. С 2014 г. по предложению Японской исследовательской группы по изучению офтальмологических

проявлений ББ (The Ocular Behçet's Disease Research Group of Japan) для количественной оценки активности текущего увеита используется индекс BOS24 (Behçet's disease Ocular attack Score 24). Он характеризует выраженность каждого ОУ на момент обращения к офтальмологу. Если ОУ отмечается в обоих глазах, то индекс BOS24 подсчитывается для каждого глаза в отдельности. При подсчете индекса учитываются только объективные данные, подтверждающие текущее воспаление, и не принимается во внимание острота зрения, которая часто не коррелирует с выраженностью ОУ. Не учитываются также признаки хронического воспаления, такие как «старые» клетки в передней камере глаза, деструкция стекловидного тела и макулярный отек. BOS24 может быть полезен в качестве дополнения к BDCAF при оценке состояния глаз. BOS24 уникально специализирован для характеристики глазных проявлений ББ и оптимален для оценки активности внутриглазного воспаления [8].

Лечение увеита при ББ подразумевает особое внимание к своевременной диагностике и оценке тяжести поражения глаз, мониторингирование эффективности проводимой терапии с целью предотвращения необратимых изменений, приводящих к снижению остроты зрения и слепоте. Обязательным является постоянное сотрудничество с офтальмологами. К настоящему времени известно более 80 исследований, но лишь менее 10 из них являются рандомизированными контролируемые исследованиями (РКИ), в которых проводился сравнительный анализ эффективности синтетических иммуносупрессантов и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в отношении офтальмологических проявлений ББ. Результаты этих исследований легли в основу последних рекомендаций EULAR 2018 г. по лечению, согласно которым любой пациент с ББ и воспалительным поражением глаз, затрагивающим задний сегмент глаза, должен получать азатиоприн (АЗА), циклоспорин (ЦС), интерферон- α (ИНФ- α) или моноклональные антитела к фактору некроза опухоли α (ФНО- α). Глюкокортикоиды (ГК) системно должны назначаться только в комбинации с АЗА или другим иммуносупрессантом. Пациенты с первичным или повторным эпизодом острого увеита, угрожающего потерей зрения, должны получать высокие дозы ГК, инфликсимаб или ИНФ- α [9, 10, 11].

Целью настоящей работы стала оценка эффективности различных схем иммуносупрессивной терапии текущего увеита, применяемых в реальной клинической практике, с использованием индекса обострения увеита BOS24 и индекса активности ББ BDCAF у пациентов с ББ.

Материал и методы исследования

В исследование включен 531 пациент, соответствующий международным критериям ББ (ICBD, International Criteria for Behçet's Disease) 2014 г. [12]. Все пациенты наблюдались в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2006 г. и подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Всем пациентам проведены комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследования в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России при включении их в исследование и после проведения назначенной терапии, медиана длительности которой составила 18,0 [8,0; 36,0] мес.

Среди пациентов преобладали мужчины (331 (62,3%) человек). Средний возраст по группе составил $32,9 \pm 10,0$ года, медиана длительности ББ — 96 [48; 174] мес. (около 8 лет). Пациенты различались по этнической принадлежности: 348 (65,5%) из них были уроженцами Северного Кавказа и Закавказья, большей частью этническими дагестанцами (126 (23,7%) человек), армянами (55 (10,6%) человек), азербайджанцами (49 (9,23%) человек), чеченцами (45 (8,5%) человек); представителей русской национальности было 117 (22,0%) человек, народов Средней Азии — 47 (8,85%) человек. Среди 363 пациентов, обследованных на носительство антигена HLA-B5 (51), ассоциирующегося с ББ, 219 (60,3%) имели положительный результат. У 10 (2,7%) пациентов выявлен антиген HLA-A10 (26), также ассоциирующийся с ББ в некоторых этнических группах. В большинстве случаев диагноз ББ устанавливался поздно — на 8–9-м году болезни. Активность ББ оценивали с помощью трансформированного по шкале интервалов индекса BDCAF (максимальный счет по шкале — 20 баллов) [6, 7], степень тяжести ББ — согласно классификации Ch. Zouboulis [13]. На момент включения в исследование большинство пациентов (330 (62,1%) человек) имели высокую степень тяжести и умеренную текущую активность заболевания (среднее значение индекса BDCAF — $7,15 \pm 2,21$ балла). Адекватная терапия ББ до обращения в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в большинстве случаев не проводилась, медиана длительности постоянной терапии ББ составила 0 [0; 3,0] лет.

У 321 из 531 (60,4%) пациента выявлено поражение глаз. У 186 (58,0%) диагностирован генерализованный увеит (панuveит), у 98 (30,5%) — задний, у 37 (11,5%) — передний. У 279 (86,9%) больных поражение глаз было двусторонним, у 261 (81,3%) — преимущественно рецидивирующим. Медиана длительности поражения глаз составила 2,0 [1,0; 6,0] года. Пониженное зрение выявлялось у 99 (30,8%) пациентов с поражением глаз, слабовидящими были 58 (18,1%), слепыми — 23 (7,2%). У 227 (70,7%) больных с поражением глаз было диагностировано ОУ. Обострением увеита считали острое развитие признаков внутриглазного воспаления с клиническими проявлениями увеита (перикорнеальная инъекция, плавающие помутнения перед глазами, снижение остроты зрения и т. п.) и характерными

признаками, выявляемыми при биомикроскопии (исследовании с помощью щелевой лампы) и офтальмоскопии (исследовании глазного дна) (табл. 1).

Активность увеита оценивали с помощью индекса BOS24 у 202 пациентов с ОУ (357 глаз) [8]. Максимальный счет по этому индексу может составить 24 балла. Высокий счет BOS24 характерен для воспалительного поражения сетчатки, особенно её заднего полюса и фовеальной зоны. При подсчете индекса учитывается выраженность воспалительных изменений в 6 различных участках глаза — «свежие» клетки в передней камере (максимально 4 балла), прозрачность стекловидного тела (максимально 4 балла), периферические повреждения на глазном дне (максимально 8 баллов), повреждения заднего полюса (максимально 4 балла), фовеальные повреждения (максимально 2 балла) и повреждения диска зрительного нерва (максимально 2 балла) (рис. 1, табл. 2). Выраженность воспаления в передней камере глаза определяется в индексе по количеству клеток в соответствии с несколько модифицированными рекомендациями рабочей группы по стандартизации номенклатуры увеитов (Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group) [14]. При этом число клеток в передней камере оценивается с помощью полуколичественного метода, предполагающего 6 степеней активности: 0 — нет клеток; 0,5+ — 1–5 клеток; 1+ — 6–15 клеток; 2+ — 16–25 клеток; 3+ — 26–50 клеток; 4+ — 51 и более клеток в поле зрения при исследовании с помощью щелевой лампы. Для удобства клетки в передней камере, чья активность по классификации рабочей группы SUN соответствует 0,5+ или 1+, в индексе BOS24 считаются как 1+. Прозрачность стекловидного тела (максимальное повреждение — 4 балла) оценивается по шкале, предложенной R. V. Nussenblatt и соавт. [15], с небольшой модификацией, а именно используется полуколичественная оценка по шести степеням активности, учитывающим четкость

Таблица 1. Частота и характер поражения глаз у пациентов с ББ (n=531)

Показатели	Число больных, n (%)
Всего пациентов с увеитом	321 (60,4%)
<i>Локализация воспаления:</i>	
Передний увеит	37 (11,5%)
Задний увеит	98 (30,5%)
Генерализованный увеит	186 (58,0%)
Активный увеит	227 (70,7%)
<i>Характер течения увеита:</i>	
Острый	35 (11,0%)
Рецидивирующий	261 (81,3%)
Хронический	25 (7,7%)
Односторонний/двусторонний увеит	42/279 (13,1%/86,9%)
<i>Острота зрения пациентов с увеитом:</i>	
Нет нарушения	141 (43,9%)
Пониженное зрение (>0,2)	99 (30,8%)
Слабовидящие (0,2–0,06)	58 (18,1%)
Слепые (<0,05)	23 (7,2%)
<i>Осложнения увеита:</i>	
Катаракта	296 (92,2%)
151 (47,0%)	
Частичная атрофия зрительного нерва	71 (22,1%)
Синехии	32 (9,96%)
Гипопион	21 (6,5%)
Вторичная глаукома	11 (3,4%)
Отслойка нейрорепителлия	5 (1,6%)
Тромбоз центральной вены сетчатки	3 (0,9%)
Неоваскуляризация	2 (0,6%)

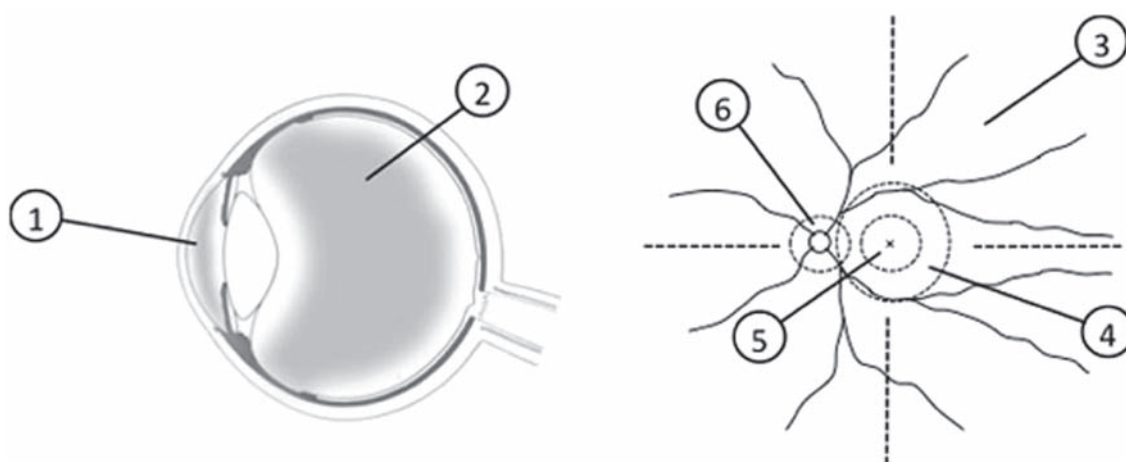


Рис. 1. Индекс обострения увеита при ББ (BOS24) [8]: 1 – клетки в передней камере (0, 1, 2, 3, 4 балла); 2 – помутнение стекловидного тела (0, 1, 2, 3, 4 балла); 3 – повреждения периферической сетчатки (0, 2, 4, 6, 8 баллов); 4 – повреждения заднего полюса (0, 2, 3, 4 балла); 5 – повреждения в зоне фовеа – 0, 2 балла; 6 – повреждение диска зрительного нерва (0, 2 балла); максимально – 24 балла

Таблица 2. Индекс обострения увеита при ББ (BOS24) [8]

№ п/п	Показатель
1	Клетки в передней камере (максимально 4 балла; градация по SUN [14]) Активные клетки: 0–0 баллов; 0,5+ или 1+ – 1 балл; 2+ – 2 балла; 3+ – 3 балла; 4+ или гипопион – 4 балла
2	Помутнение в стекловидном теле (максимально 4 балла; градация SUN и R. B. Nassenblatt [14, 15]) Помутнение: 0–0 баллов; 0,5+ или 1+ – 1 балл; 2+ – 2 балла; 3+ – 3 балла; 4+ – 4 балла
3	Новые воспалительные изменения в периферической сетчатке (максимально 8 баллов): добавьте 2 балла для каждого квадранта периферической сетчатки, если в них отмечены новые воспалительные изменения (экссудат, геморрагии, васкулит) Новые воспалительные изменения в заднем полюсе сетчатки (максимально 4 балла)
4	Процент области, подверженной новым воспалительным изменениям в заднем полюсе сетчатки: 0% – 0 баллов; >0%, но <10% – 2 балла; ≥10%, но <25% – 3 балла; ≥25% – 4 балла
5	Новые воспалительные изменения в фовеальной зоне (максимально 2 балла): добавьте 2 балла при наличии любых новых воспалительных изменений (экссудат, геморрагии, васкулит) в фовеальной зоне.
6	Новые воспалительные изменения в диске зрительного нерва (максимально 2 балла): добавьте 2 балла при наличии любых новых воспалительных изменений в диске зрительного нерва (гиперемия, отек, иногда сопровождающиеся геморрагиями, экссудатом и отеком окружающей диск зрительного нерва сетчатки)

визуализации диска зрительного нерва, сосудов сетчатки, слоя нервных волокон при офтальмоскопии: 4+ – нечеткая визуализация диска зрительного нерва; 3+ – диск зрительного нерва виден, но границы его выглядят нечеткими; 2+ – более четкая визуализация сосудов сетчатки; 1+ – более четкая визуализация диска зрительного нерва и сосудов сетчатки; следы – незначительная размытость контуров диска зрительного нерва, но слои нервных волокон не видны; 0 – нет помутнения. Для удобства помутнение стекловидного тела, расцененное как «следы» и 1+ в классификации R. B. Nussenblatt, в индексе BOS24 подсчитывается как 1+.

Для оценки воспалительных изменений сетчатки ее условно делят на задний полюс (зону между височных сосудистых аркад) и периферическую сетчатку (зону снаружи от височных сосудистых аркад), причем последняя делится на 4 зоны для каждого квадранта – верхне-височную, нижне-височную, верхне-назальную, нижне-назальную. При оценке периферической сетчатки 2 балла добавляется для каждого квадранта с новыми воспалительными изменениями, а именно экссудатом или геморрагиями (максимально – 8 баллов). Отек сетчатки часто бывает проявлением хронического воспаления, в связи с чем он не учитывается при подсчете в случае отсутствия других признаков воспаления. Когда оценивается задний полюс

сетчатки, определяется процент области новых воспалительных изменений (кровоизлияния, экссудат) без включения зон отека сетчатки. Фовеа (центральная часть макулы) считается прогностически наиболее важной зоной для пациентов с ББ, поэтому любые новые кровоизлияния или экссудат в этой области добавляют 2 балла к общему счету. Новые воспалительные изменения в области диска зрительного нерва (отек диска зрительного нерва, сопровождающийся кровоизлияниями, экссудацией, отеком перипапиллярной сетчатки) расцениваются как дополнительные 2 балла при оценке повреждений диска зрительного нерва.

Медиана общего счета по индексу BOS24 для 357 глаз с ОУ на момент включения пациентов в исследование составила 5,0 [2,0; 11,0] баллов. Медиана счета для каждого из шести параметров индекса BOS24 была следующей: 1) клетки в передней камере – 0 [0; 1,0] баллов; 2) помутнение стекловидного тела – 1,0 [0; 2,0] балл; 3) повреждение периферической сетчатки – 2 [0; 4,0] балла; 4) повреждения заднего полюса – 0 [0; 1] баллов; 5) повреждения в зоне фовеа – 0 [0; 2,0] баллов; 6) повреждения диска зрительного нерва – 0 [0; 2,0] баллов. Интересно, что наиболее часто, согласно BOS24, активный воспалительный процесс отмечался в стекловидном теле (231 глаз – 64,7%), в зоне периферической сетчатки (186 глаз – 52,1%) и передней

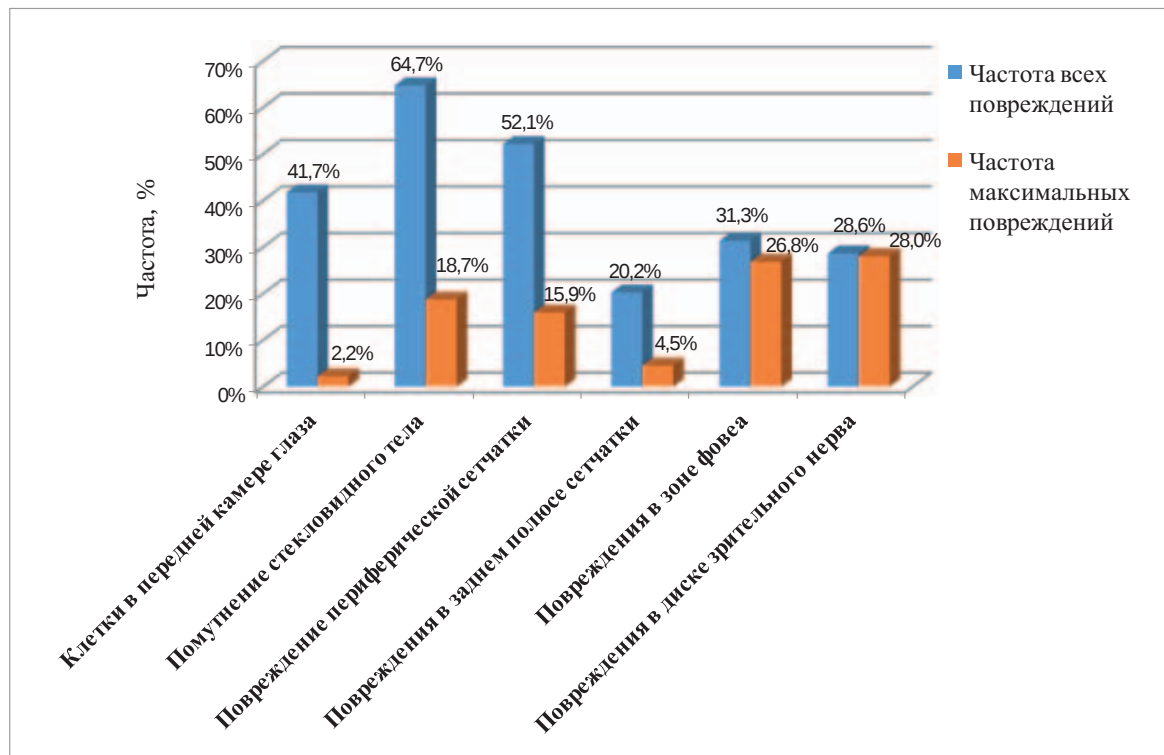


Рис. 2. Частота воспалительных изменений, согласно индексу BOS24, в различных отделах глаза у больных ББ с обострением увеита при включении в исследование

камере глаза (149 глаз — 41,7%). Повреждения зоны фовеа встречались в 112 (31,3%) глазах, области диска зрительного нерва — в 102 (28,6%), заднего полюса — в 72 (20,2%). Максимальная выраженность воспалительных изменений по BOS24 была выявлена преимущественно в зонах, хроническое повреждение которых наиболее значимо для стойкого снижения остроты зрения — в диске зрительного нерва (по 2 балла в 100 глазах — 28,0%) и в зоне фовеа (по 2–4 балла в 96 глазах — 26,8%), а также в стекловидном теле (по 3–4 балла в 67 глазах — 18,7%). Максимальный счет воспалительных повреждений в зоне периферической сетчатки (8 баллов) отмечался в 57 (15,9%) глазах, в заднем полюсе сетчатки (4 балла) — в 16 (4,5%), в передней камере глаза (4 балла) — в 8 (2,2%) (рис. 2). Воспалительная активность увеита по BOS24 положительно коррелировала с числом параболбарных инъекций ГК за последний год ($R=0,32$) и реактивацией хронической герпесвирусной инфекции ($R=0,32$), отрицательно коррелировала с остротой зрения ($R=-0,49$), возрастом поражения глаз ($R=-0,41$), возрастом пациента ($R=-0,23$), возрастом постановки диагноза ББ ($R=-0,29$), возрастом начала ББ ($R=-0,28$) и текущим поражением ЖКТ ($R=-0,35$).

Всем пациентам при включении в исследование была назначена/скорректирована противовоспалительная и иммуносупрессивная терапия. ГК и цитотоксики назначались в зависимости от преобладающего клинического симптома, сопутствующих заболеваний, наличия осложнений ББ и проводимой ранее терапии, переносимости препаратов, а также доступности лекарств для конкретных пациентов. ГК системно получал 361 (67,9%) больной. Пульс-терапия метил-преднизолоном была проведена 200 (37,7%) пациентам. Всем пациентам с обострением увеита проводилась местная терапия ГК (бетаметазон 0,7–1 мл параболбарно 1 раз в 7–10 дней № 3–5; дексаметазон 0,5–1 мл

субконъюнктивально ежедневно № 3–5). 484 (91,1%) пациента с ББ получали цитотоксики: 131 (24,7%) — КОЛ в дозе 1 мг/сут.; 107 (20,2%) — АЗА в дозе 2–2,5 мг/кг/сут.; 94 (17,7%) — комбинацию АЗА и КОЛ; 92 (17,3%) — ЦС в дозе 3–5 мг/кг/сут.; 29 (5,5%) — комбинацию АЗА и ЦС; 15 (2,8%) — циклофосфамид (ЦФ) в дозе 800–1000 мг/мес.; 6 (1,1%) — метотрексат (МТ) в дозе 10–15 мг/нед.; по 5 (0,9%) больных — сульфасалазин/месалазин в дозе 2 г/сут. и хлорамбуцил в дозе 4 мг/сут. 45 (8,5%) пациентам были назначены ГИБП в стандартных дозировках, преимущественно (41 (7,7%) пациент) и-ФНО- α (29 (5,5%) — адалимумаб; 11 (2,1%) — инфликсимаб; 1 (0,2%) — голимумаб) и 4 (0,75%) — ритуксимаб.

Для статистической обработки материала использовались методы параметрической и непараметрической статистики программ Statistica 12.5 и SPSS 23. Результаты представлены в виде $M \pm SD$ (где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение среднего по группе), а также в виде медианы с интерквартильным размахом (Me [25-й; 75-й процентиля]). При сравнении средних по группам использовали дисперсионный анализ, учитывая размеры сравниваемых групп и характер распределения исследуемого показателя. В сомнительных случаях, когда в силу вышеуказанных причин использование методов параметрической статистики могло быть некорректным, проводили сравнения между группами при помощи аналогичных непараметрических методов с использованием критерия Манна — Уитни. Статистическую значимость различия частот определяли при помощи критерия χ^2 (для таблиц 2×2 — в точном решении Фишера). Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Пирсона и непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Больные ББ с увеитом и без него не различались по возрасту, который в среднем составлял соответственно $32,7 \pm 9,72$ и $33,5 \pm 10,6$ года, возрасту дебюта ББ — $22,3 \pm 9,73$ и $22,0 \pm 10,8$ года, возрасту установления диагноза ББ — $30,1 \pm 9,03$ и $31,3 \pm 10,1$ года, длительности ББ — медиана $94,0$ [48,0; 168,0] и $96,0$ [48,0; 192,0] мес. соответственно. Длительность ББ у пациентов с активным увеитом была статистически значимо меньше, чем у больных без увеита (медиана — $84,0$ [36,0; 156,0] и $96,0$ [48,0; 192,0] мес. соответственно; $p < 0,001$). Среди пациентов с увеитом и ОУ было статистически значимо больше мужчин, чем среди больных без увеита (70% и 50,5%, 74,4% и 50,5% соответственно; $p < 0,001$). Представители народов Северного Кавказа и Закавказья преобладали как среди пациентов с увеитом, так и без него; русских среди пациентов с увеитом и ОУ было значимо меньше (18% и 28,5%, 17% и 28,5% соответственно; $p < 0,01$). Число ОУ за предшествовавший год в группе пациентов, имевших ОУ на момент осмотра, было статистически значимо больше, чем у больных без ОУ (медиана — $2,0$ [1,0; 3,0] и 0 [0; 1,0] обострений соответственно; $p < 0,001$). Общая активность ББ в группе больных с увеитом и ОУ была статистически значимо выше, чем при отсутствии поражения глаз (средние значения BDCAF — $7,39 \pm 2,42$, $7,78 \pm 2,07$ и $6,77 \pm 1,78$ соответственно; $p = 0,003$ и $p < 0,001$ соответственно). Не отмечено ассоциации увеита с повышенным уровнем С-реактивного белка (СРБ) сыворотки крови (табл. 3).

Длительность терапии ББ на момент включения в исследование, как правило, не превышала 3 лет и у большинства пациентов была существенно меньше, чем длительность ББ. Пациенты с увеитом получали более агрессивную противовоспалительную терапию. ГК внутрь при включении в исследование принимали 73,5% больных с увеитом и 59,5% без увеита ($p < 0,001$). Пульс-терапия ГК проводилась 45,5% пациентов с увеитом и 25,8% — без увеита ($p < 0,001$). При этом в группе пациентов с увеитом отмечалась статистически значимо большая, чем у больных без увеита, длительность непрерывной терапии ГК (медиана — $1,5$ [0; 18,0] и 0 [0; 11,0] мес.; $p = 0,005$), суточная ($8,0$ [5,0; 15,0] и $6,75$ [0; 10,0] мг/сут. соответственно; $p = 0,022$) и кумулятивная ($2,88$ [0; 9,6] и 0 [0; 5,4] г соответственно; $p < 0,001$) дозы ГК; статистически значимо чаще использовались ЦС (в 26,4% и 3,33% случаев соответственно; $p < 0,001$) и комбинация АЗА+ЦС (в 8,1% и 1,42% случаев соответственно; $p < 0,001$), но реже применялись комбинация АЗА+КОЛ (в 23,3% и 14,0% случаев соответственно; $p = 0,004$) и монотерапия КОЛ (в 41,9% и 13,4% случаев соответственно; $p < 0,001$). АЗА пациенты с увеитом также получали несколько чаще (в 22,4% и 16,7% случаев соответственно; $p = 0,064$), но эти различия между группами не достигали статистической значимости. ЦФ получали 9 (2,8%) пациентов с увеитом и 6 (2,8%) — без него. Больным ББ с увеитом ГИБП назначались несколько чаще, а пациентам с активным увеитом — статистически значимо чаще (11,9% и 6,2% пациентов соответственно; $p = 0,038$), чем при отсутствии увеита, преимущественно за счет более частого использования адалимумаба (8,8% и 4,3% пациентов соответственно; $p = 0,043$) (табл. 4).

Эффективность различных схем иммуносупрессивной терапии оценивали по динамике индекса активности ББ BDCAF у всех пациентов и дополнительно у пациентов с ОУ при включении в исследование — по динамике индекса активности увеита BOS24. Медиана промежутка

от начала терапии до оценки эффективности составляла $18,0$ [8,0; 36,0] мес. Необходимо отметить, что изначально наиболее высокая активность ББ отмечалась в группах пациентов, получавших ЦФ (среднее значение BDCAF — $9,2 \pm 1,92$), комбинированную терапию: АЗА+ЦС (среднее значение BDCAF — $8,53 \pm 3,35$) или АЗА+КОЛ (среднее значение BDCAF — $7,76 \pm 2,07$), а также в группе ЦС (среднее значение BDCAF — $7,27 \pm 1,96$). У больных, которые в последующем получали КОЛ, активность также была достаточно высока (среднее значение BDCAF — $7,0 \pm 2,64$). Общая активность ББ у пациентов, которым были назначены ГИБП, и у тех, кто продолжал лечение только ГК и цитотоксиками, существенно не различалась (среднее значение BDCAF — $7,55 \pm 2,25$ и $7,46 \pm 2,23$ соответственно).

Индекс BDCAF характеризующий общую активность ББ, в процессе наблюдения статистически значимо снизился во всех группах за исключением пациентов, получавших КОЛ (в сочетании с ГК или в виде монотерапии). Наибольшее снижение BDCAF отмечено на фоне комбинированной терапии АЗА+ЦС (Δ BDCAF = $-4,08 \pm 3,60$), АЗА+КОЛ (Δ BDCAF = $-3,57 \pm 2,50$), а также при лечении ЦС (Δ BDCAF = $-3,57 \pm 3,39$), однако различия между группами не достигали статистической значимости, что не позволяет говорить о статистически значимом преимуществе того или иного препарата. Интересно, что среди пациентов, получавших ЦФ, положительная динамика индекса активности ББ была наименьшей (Δ BDCAF = $-2,50 \pm 2,12$). Не отмечено существенных различий динамики BDCAF у пациентов, получавших (Δ BDCAF = $-3,41 \pm 3,89$) и не получавших (Δ BDCAF = $-3,59 \pm 3,23$) ГИБП. Необходимо, однако, отметить, что группа пациентов, получавших ГИБП, была существенно меньше (рис. 3).

Судя по индексу BOS24, наиболее выраженное внутриглазное воспаление при включении в исследование отмечалось у пациентов, которым назначались ЦС и комбинация ЦС+АЗА, применявшаяся в случае недостаточной эффективности ЦС (медиана BOS24 — $8,0$ [3,0; 14,5] и $5,0$ [4,5; 11,0] соответственно). Пациентам с активным увеитом и плохой переносимостью ЦС, а также в случае поражения центральной нервной системы (ЦНС) или крупных сосудов назначался ЦФ (медиана BOS24 — $11,0$ [4,0; 14,0]) или АЗА (медиана BOS24 — $7,0$ [4,0; 10,0]), а больным с умеренной активностью увеита в случае преобладающих кожно-слизистого, суставного синдромов, при нетяжелом поражении сосудов — комбинация АЗА+КОЛ (медиана BOS24 — $4,0$ [2,0; 5,0]) или КОЛ (медиана BOS24 — $3,0$ [2,0; 9,0]). Судя по динамике индекса активности увеита (Δ BOS24), наиболее эффективными для купирования симптомов внутриглазного воспаления были ЦС (медиана Δ BOS24 — $-7,0$ [−12,0; −3,0]), АЗА (медиана Δ BOS24 — $-7,0$ [−15,0; −2,0]), комбинация ЦС+АЗА (медиана Δ BOS24 — $-5,0$ [−8,0; −2,0]) и ЦФ (медиана Δ BOS24 — $-4,0$ [−14,0; −2,0]). Динамика BOS24 на фоне лечения в этих группах была статистически значимой. При назначении АЗА+КОЛ (медиана Δ BOS24 — $-1,0$ [−4,0; 0]) или КОЛ (медиана Δ BOS24 — $-0,5$ [−2,0; 0]) в сочетании с ГК активность увеита снижалась, но статистически не значимо. Различия эффективности терапии увеита по Δ BOS24 были статистически значимы ($p < 0,05$) между группами ЦС и АЗА+КОЛ; ЦС и КОЛ; АЗА и КОЛ. ГИБП, преимущественно адалимумаб, также назначались пациентам с более активным увеитом (в группе ГИБП медиана BOS24 — $7,0$ [2,0; 14,0], в группе стандартной терапии — $4,0$ [2,0; 11,0]) при недостаточной эффективности ГК и цитотоксиков. Назначение

Таблица 3. Общая характеристика больных ББ с увеитом и без него при включении в исследование (n=531)

Показатели	Всего (n=531)	Увеит есть (n=321)	Активный увеит (n=227)	Увеита нет (n=210)	p
	1	2	3	4	
Возраст, M±SD (годы)	32,9±10,0	32,7±9,72	32,0±9,20	33,5±10,6	n/з
Возраст дебюта ББ, M±SD (годы)	22,2±10,2	22,3±9,73	22,6±9,38	22,0±10,8	n/з
Возраст постановки диагноза ББ, M±SD (годы)	30,6±9,48	30,1±9,03	30,2±8,66	31,3±10,1	n/з
Пол мужчины/женщины, n (%)	331/200 (62,3/37,7)	225/96 (70,0/30,0)	169/58 (74,4/25,6)	106/104 (50,5/49,5)	$p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$
Представители Северного Кавказа, Закавказья/русские, n (%)	348/117 (65,5/22,0)	216/58 (67,3/18,0)	152/39 (66,9/17,1)	129/60 (61,5/28,5)	$p_{2-4}=0,003$ $p_{3-4}=0,003$
Длительность ББ, Ме [25-й; 75-й процентиля] (мес.)	96 [48; 174]	94 [48; 168]	84 [36; 156]	96 [48; 192]	$p_{3-4}<0,001$
BDCAF, M±SD	7,15±2,21	7,39±2,42	7,78±2,07	6,77±1,78	$p_{2-4}=0,003$ $p_{3-4}<0,001$
СРБ, Ме [25-й; 75-й процентиля] (мг/л)	3,5 [1,3; 14,3]	2,95 [1,3; 10,3]	3,3 [1,4; 11,6]	5,6 [0,8; 18,6]	n/з
СРБ>10 мг/л, n (%)	156 (29,3)	80 (25,0)	62 (27,3)	82 (39,0)	$p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}=0,006$

Примечание: н/з – различия статистически не значимы

Таблица 4. Терапия больных ББ с увеитом и без него при включении в исследование (n=531)

Показатели	Всего (n=531)	Увеит есть (n=321)	Активный увеит (n=227)	Увеита нет (n=210)	p
	1	2	3	4	
Длительность лечения ББ, Ме [25-й; 75-й процентиля] (годы)	0 [0;3,0]	0,5 [0;3,0]	0 [0; 2,0]	0 [0;1,0]	n/з
Принимают ГК, n (%)	361 (67,9)	236 (73,5)	156 (68,7)	125 (59,5)	$p_{2-4}<0,001$
Средняя суточная доза ГК, Ме [25-й; 75-й процентиля] (мг/сут.)	8,0 [0; 12]	8,0 [5,0; 15,0]	10,0 [0; 15,0]	6,75 [0; 10]	$p_{2-4}=0,022$ $p_{3-4}<0,001$
Кумулятивная доза ГК, Ме [25-й; 75-й процентиля] (г)	0 [0; 5,76]	2,88 [0; 9,6]	1,8 [0; 7,2]	0 [0; 5,4]	$p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$
Длительность приема ГК, Ме [25-й; 75-й процентиля] (мес)	0 [0; 12,0]	1,5 [0; 18,0]	0 [0; 7,0]	0 [0; 11,0]	$p_{2-4}=0,005$
ГК внутривенно, n (%)	200 (37,7)	146 (45,5)	117 (51,5)	54 (25,8)	$p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$
БПВП, n (%)	484 (91,1)	290 (90,3)	202 (88,9)	194 (92,4)	n/з
– циклоспорин	92 (17,3)	85 (26,4)	76 (33,5)	7 (3,33%)	$p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$ $p_{2-3}=0,047$
– азатиоприн	107 (20,2)	72 (22,4)	47 (20,7)	35 (16,7)	n/з
– азатиоприн + циклоспорин	29 (5,5)	26 (8,1)	20 (8,8)	3 (1,42)	$p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$
– колхицин	131 (24,7)	43 (13,4)	17 (7,5)	88 (41,9)	$p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$ $p_{2-3}=0,019$
– азатиоприн + колхицин	94 (17,7)	45 (14,0)	26 (11,4)	49 (23,3)	$p_{2-4}=0,004$ $p_{3-4}<0,001$
– циклофосфан	15 (2,8)	9 (2,8)	9 (3,9)	6 (2,8)	n/з
– метотрексат	6 (1,1)	4 (1,2)	3 (1,3)	2 (0,9)	n/з
– хлорамбуцил	5 (0,9)	3 (0,9)	2 (0,9)	2 (0,9)	n/з
– сульфасалазин/месалазин	5 (0,9)	3 (0,8)	2 (0,9)	2 (0,9)	n/з
ГИБП, n (%)	45 (8,5)	32 (9,9)	27 (11,9)	13 (6,2)	$p_{3-4}=0,038$
– адалимумаб	29 (5,5)	20 (6,2)	20 (8,8)	9 (4,3)	$p_{3-4}=0,043$
– инфликсимаб	11 (2,1)	9 (2,8)	5 (2,2)	2 (0,9)	n/з
– ритуксимаб	4 (0,75)	2 (0,6)	1 (0,4)	2 (0,9)	n/з
– голимумаб	1 (0,2)	1 (0,3)	1 (0,4)	0	n/з

Примечание: БПВП – базисные противовоспалительные препараты; н/з – различия статистически не значимы

ГИБП приводило к более существенному и быстрому снижению выраженности внутриглазного воспаления (медиана ΔBOS24 – –7,0 [–18,0; 0]) по сравнению с традиционной терапией увеита (медиана ΔBOS24 – –4,0 [–9,0; –1,0]), однако статистически значимых различий между группами не выявлено, что может быть связано с малой численностью группы ГИБП (рис. 4).

Обсуждение

Увеит при ББ является одним из основных проявлений заболевания, характеризуется прогрессирующим течением и при отсутствии своевременной иммуносупрессивной терапии в течение нескольких лет может привести к значительному необратимому снижению остроты зрения или слепоте [1–6]. Традиционно оценка активности увеита

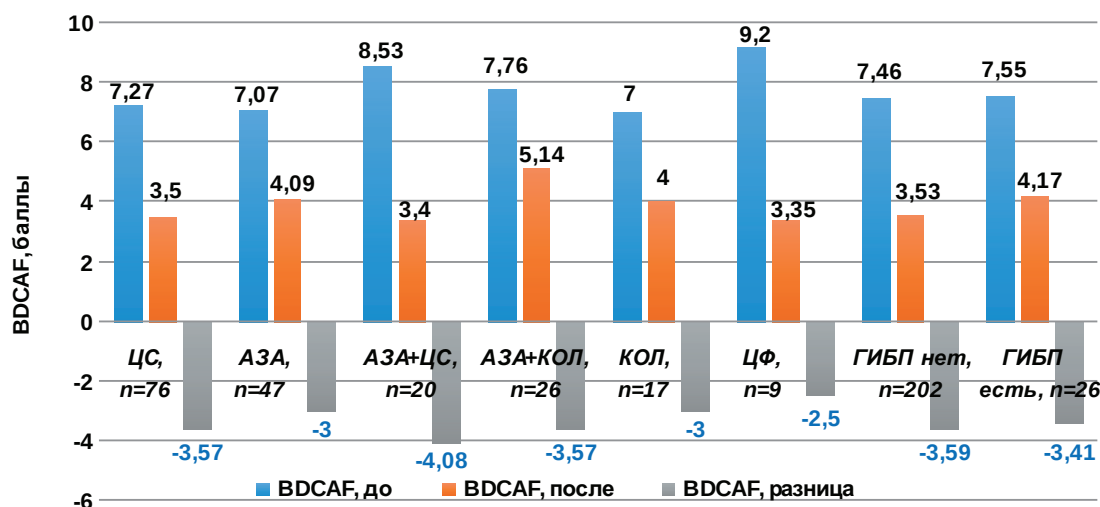


Рис. 3. Динамика индекса BDCAF ($M \pm SD$) у пациентов с ОУ на фоне различных схем иммуносупрессивной терапии: различия по BDCAF до и после терапии статистически значимы ($p < 0,05$) во всех группах, кроме пациентов, получавших колхицин; различия по $\Delta BDCAF$ между группами статистически не значимы

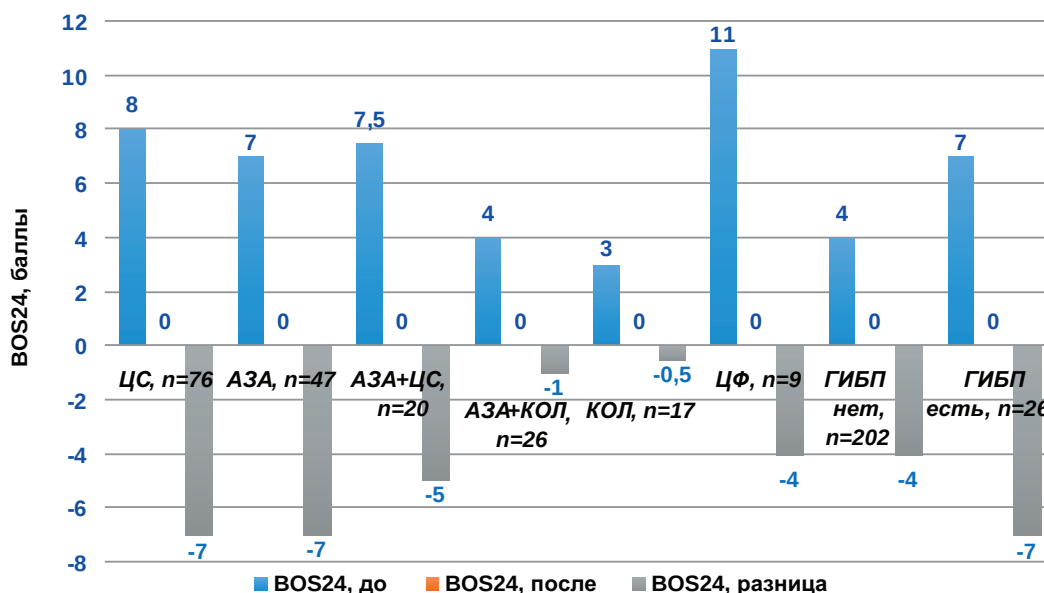


Рис. 4. Динамика индекса активности увеита BOS24, Me [25-й; 75-й процентиля] у больных ББ на фоне различных схем иммуносупрессивной терапии: различия по BOS24 до и после терапии статистически значимы ($p < 0,05$) во всех группах, кроме пациентов, получавших КОЛ и АЗА+КОЛ; различия по $\Delta BOS24$ статистически значимы ($p < 0,05$) между группами ЦС и АЗА+КОЛ; ЦС и КОЛ; АЗА и КОЛ

у больных ББ основывается на определении частоты ОУ, локализации воспалительных изменений и остроты зрения, что всегда субъективно, так как зависит от мнения пациента и врача. Кроме того, снижение остроты зрения не всегда связано с текущим воспалением и может быть проявлением необратимых изменений, обусловленных осложнениями увеита. Учитывая преимущественное поражение заднего сегмента глаза, включая сетчатку, при ББ использование стандартных инструментов оценки активности увеита, предложенных SUN для передней камеры глаза [14] и R. V. Nussenblatt [15] для стекловидного тела, как правило, недостаточно для понимания выраженности имеющихся у пациента проявлений внутриглазного воспаления, особенно в случае частого у больных ББ ретиноvasкулита. Поэтому разработка и внедрение количественных

индексов оценки активности увеита при ББ, основанных на подсчете числа воспалительных проявлений в различных отделах глаза, предпринятые в Японии и Иране, являются перспективными направлениями и могут быть полезны для всех офтальмологов, использующих рутинные методы диагностики увеита (биомикроскопию и офтальмоскопию) у больных ББ [8, 16, 17].

Наиболее удобным в реальной клинической практике, на наш взгляд, является индекс BOS24, предложенный японскими авторами для количественной и качественной оценки активности увеита у больных ББ. Он представляет собой сумму баллов по 6 параметрам, характеризующим основные воспалительные изменения, встречающиеся при ОУ у больных ББ, и максимально может составить 24 балла. Так как этот индекс складывается только из объективных

данных и не учитывает субъективные, основанные на мнении пациента, он является предпочтительным при проведении научного анализа. Более того, BOS24 предлагается использовать как дополнение к BDCAF для оценки активности внутриглазного воспаления [8]. Т. Kaburaki и соавт. [8] доказали надежность и достоверность индекса BOS24 и впервые применили его для оценки эффективности терапии инфликсимабом в отношении активности увеита, отметив, что данный инструмент позволяет объективизировать положительный эффект терапии. Это особенно важно, так как большинство исследований, посвященных сравнительной оценке эффективности разных препаратов при ББ-ассоциированном увеите, до настоящего времени основываются на достаточно субъективном анализе числа ОУ и динамики остроты зрения. В нашей работе мы также продемонстрировали возможность с помощью индекса BOS24 объективизировать выраженность внутриглазных воспалительных изменений у пациентов с ББ при ОУ, а также количественно оценить и сравнить эффективность различных схем иммуносупрессивной терапии в отношении проявлений внутриглазного воспаления, что крайне важно для клинической работы.

Согласно литературным данным, нашедшим свое отражение в последних рекомендациях EULAR по терапии ББ, активный увеит является показанием к назначению высоких доз ГК в комбинации с цитотоксиками, наиболее эффективными из которых являются АЗА, ЦС и их комбинация, а также и-ФНО- α [9]. Однако, несмотря на это, сравнительных РКИ, доказывающих преимущество того или иного цитотоксика и ингибиторов ФНО- α в отношении контроля внутриглазного воспаления, крайне мало. Так, в работе Н. Yazıcı и соавт. [18] в двойном слепом двухлетнем РКИ показана эффективность АЗА, назначаемого в стандартной дозе (2,5 мг/кг/сут.), по сравнению с плацебо в отношении уменьшения частоты ОУ и предотвращения снижения остроты зрения. Кроме того, авторы отметили, что в группе пациентов без увеита, принимавших АЗА, частота развития увеита была статистически значимо меньше. D. Ben Ezra и соавт. [19] в трехлетнем РКИ продемонстрировали лучшую эффективность ЦС в сравнении с ГК и лейкокераном в отношении уменьшения симптомов увеита. В РКИ, проведенном У. Ozuazgan и соавт. [20], после 6 месяцев наблюдения отмечено преимущество ЦС в дозе 5 мг/кг/сут. по сравнению с ежемесячной пульс-терапией ЦФ в дозе 1000 мг в отношении улучшения остроты зрения. К. Masuda и соавт. [21] в РКИ также показали большую эффективность ЦС в дозе 10 мг/кг/сут. в сравнении с КОЛ в дозе 1 мг/сут. F. Davatchi и соавт. анализировали данные иранского регистра больных ББ с увеитом, наблюдающихся в течение 10–15 лет. Авторы продемонстрировали, что наиболее эффективными в отношении заднего увеита были ЦС в дозе 5 мг/кг/сут., МТ в дозе 7,5–15 мг/нед. и комбинация пульс-терапии ЦФ (1000 мг ежемесячно) с АЗА (в дозе 2–3 мг/кг/сут.), а в отношении ретиноваскулита, улучшения остроты зрения и иранского индекса активности увеита TADAI (Total Adjusted Disease Activity Index) – комбинация пульс-терапии ЦФ с АЗА [16, 17]. Необходимо отметить, что ни в одном из приведенных исследований, за исключением работ F. Davatchi и соавт. [16, 17], для оценки эффективности терапии увеита не использовались количественные индексы. F. Davatchi и соавт. [16, 17] для оценки активности увеита использовали разработанные ими количественные индексы – TIAI (Total Inflammatory Activity Index) и TADAI.

Несмотря на то, что в последние годы в терапии пациентов с рефрактерным к стандартной терапии ГК и цитотоксиками увеитом при ББ все чаще используются ГИБП, более половины пациентов по-прежнему успешно лечатся классическими иммуносупрессантами, что особенно актуально в связи с высокой стоимостью и зачастую недостаточной обеспеченностью ГИБП [22]. Наиболее эффективными в отношении купирования симптомов увеита при ББ ГИБП считаются ингибиторы ФНО- α , в первую очередь инфликсимаб и адалимумаб. В многоцентровом наблюдательном исследовании, проведенном в Испании, 103 из 177 пациентов с ББ и рефрактерным к стандартным иммуносупрессантам увеитом получали инфликсимаб в дозе 3–5 мг/кг внутривенно на неделях 0, 2 и 6 и затем каждые 4–8 недель, и 74 пациента получали адалимумаб в дозе 40 мг подкожно каждые 2 недели в течение года. 77% пациентов в группе инфликсимаба и 70% в группе адалимумаба продолжали прием цитотоксиков. Через 1 год у пациентов обеих групп отмечено значительное уменьшение воспаления в передней камере глаза и стекловидном теле, а также улучшение остроты зрения. Восстановление остроты зрения было более значимым в группе адалимумаба, но терапевтический эффект наступал быстрее в группе инфликсимаба, вероятно, в связи с более интенсивным режимом введения первых доз. Профиль безопасности в группах был сравнимым. Авторы сделали вывод, что, несмотря на неконтролируемый дизайн исследования, оба препарата эффективны при рефрактерном увеите у больных ББ в течение года, причем терапия адалимумабом ассоциировалась с лучшим восстановлением остроты зрения [23]. Итальянское многоцентровое исследование, проведенное С. Fabiani и соавт. [24], также было посвящено сравнительной оценке эффективности стандартных доз адалимумаба и инфликсимаба у 107 пациентов с неинфекционным увеитом, 74 из которых имели ББ. Оба препарата показали сравнимую эффективность в отношении контроля обострений увеита, однако в группе инфликсимаба ГК применялись статистически значимо реже, и число больных с макулярным отеком после 12 месяцев наблюдения было меньше, чем в группе адалимумаба. Таким образом, оба препарата эффективны у больных ББ с увеитом, и выбор для конкретного пациента зависит, как правило, от переносимости, предпочтений врача и лекарственного обеспечения. Необходимо отметить, что до настоящего времени практически все исследования эффективности ГИБП в отношении увеита при ББ не относятся к РКИ [25], и в них, за исключением отдельных работ японских [8, 26, 27] и иранских [28] авторов, не использовались количественные индексы оценки активности увеита.

Проведенное нами исследование не является РКИ и по дизайну больше напоминает иранские работы [16, 17], так как основано на анализе российской когорты больных ББ, наблюдавшихся в условиях реальной клинической практики. Так же, как и работы зарубежных авторов [22], наше исследование показало, что стандартные цитотоксики, используемые при ББ, в сочетании с ГК позволяют эффективно купировать все симптомы заболевания, в том числе увеит, но наиболее существенно уменьшают выраженность внутриглазного воспаления ЦС в дозе 3–5 мг/кг/сут., АЗА в дозе 2–2,5 мг/кг/сут. и их комбинация. Эффективность ЦФ в дозе 800–1000 мг/мес. в отношении купирования симптомов увеита была несколько меньше, но сравнима с вышеперечисленными препаратами. Необходимо отметить, что, учитывая его

большую токсичность, ЦФ назначался достаточно редко, наиболее тяжелым пациентам, имеющим, помимо увеита, поражение крупных сосудов и ЦНС. Назначение ГИБП, преимущественно адалимумаба, в рефрактерных случаях в нашем исследовании всегда приводило к более быстрому и существенно уменьшению симптомов увеита и позволяло быстрее снизить дозы ГК и цитотоксиков, избегая нежелательных лекарственных реакций.

Таким образом, на большой когорте российских больных ББ с увеитом показано статистически значимое преимущество назначения ЦС, АЗА или их комбинации для купирования симптомов увеита по сравнению с КОЛ, а для ЦС — по сравнению с АЗА+КОЛ и КОЛ. Назначение ГИБП, преимущественно адалимумаба, приводит к более существенному снижению выраженности внутриглазного воспаления по сравнению с традиционной терапией увеита, позволяет быстрее снизить дозы ГК и цитотоксиков и избежать связанных с их приемом нежелательных

явлений. Проведенное исследование позволяет рекомендовать использование индекса BOS24 для объективизации симптомов и оценки эффективности терапии увеита у больных ББ в реальной клинической практике и в научных исследованиях.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Работа выполнена в рамках научной темы, регистрационный № НИОКТР АААА-А19-119021190151-3.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Болезнь Бехчета (ББ): клинические рекомендации. 2018. [Behçet's disease (BD): Clinical guidelines. 2018 (In Russ.)]. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru> (Дата доступа: 2020).
2. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(3):373–380. doi: 10.1016/j.ajo.2004.03.022
3. Ozyazgan Y, Ucar D, Hatemi G, Yazici Y. Ocular involvement of Behçet's syndrome: A comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;49(3):298–306. doi: 10.1007/s12016-014-8425-z
4. Zeidan MJ, Saadoun D, Garrido M, Klatzmann D, Six A, Cacoub P. Behçet's disease physiopathology: A contemporary review. *Autoimmun Highlights*. 2016;7(1):4. doi: 10.1007/s13317-016-0074-1
5. Ksiaz I, Abroug N, Kechida M, Zinaa S, Jelliti B, Khohtali S, et al. Eye and Behçet's disease. *Journal Français d'Ophtalmologie*. 2019;42(4):e133–e146. doi: 10.1016/j.jfo.2019.02.002
6. Лисицына ТА, Алекберова ЗС, Голоева РГ, Давыдова ГА. Болезнь Бехчета: клинические проявления, современные принципы диагностики и терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(5):553–563. [Lisitsyna TA, Alekberova ZS, Goloeva RG, Davydova GA. Behçet's disease: Clinical manifestations, current principles of diagnosis and therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(5):553–563 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-553-563
7. Bhakta BB, Brennan P, James TE, Chamberlain MA, Noble BA, Silman AJ. Behçet's disease: Evaluation of a new instrument to measure clinical activity. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38:728–733. doi: 10.1093/rheumatology/38.8.728
8. Kaburaki T, Namba K, Sonoda KH, Kezuka T, Keino H, Fukuhara T, et al. Behçet's disease Ocular attack Score 24: Evaluation of ocular disease activity before and after initiation of infliximab. *Jpn J Ophthalmol*. 2014;58(2):120–130. doi: 10.1007/s10384-013-0294-0
9. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):808–818. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213225
10. Ozguler Y, Leccese P, Christensen R, Esatoglu SN, Bang D, Bodaghi B, et al. Management of major organ involvement of Behçet's syndrome: A systematic review for update of the EULAR recommendations. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(12):2200–2212. doi: 10.1093/rheumatology/key242
11. Лисицына ТА, Алекберова ЗС, Голоева РГ. Новые рекомендации по ведению пациентов с болезнью/синдромом Бехчета (EULAR, 2018). *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(2):133–141. [Lisitsyna TA, Alekberova ZS, Goloeva RG. New guidelines for the management of patients with Behçet's disease/syndrome (EULAR, 2018). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):133–141 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-133-141
12. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): A collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(3):338–347. doi: 10.1111/jdv.12107
13. Zouboulis CC, Vaiopoulos G, Macromichelakis N, Palimeris G, Markidou I, Thousas B, et al. Onset signs, clinical course, prognosis, treatment and outcome of adult patients with Adamantides — Behçet's disease in Greece. *Clin Exp Rheum*. 2003;21(Suppl 30):S19–S26.
14. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(3):509–516. doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.057
15. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Roberge F. Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. *Ophthalmology*. 1985;92(4):467–471. doi: 10.1016/s0161-6420(85)34001-0
16. Davatchi F, Shams H, Shahram F, Nadjai A, Chams-Davatchi C, Sadeghi Abdollahi B, et al. Methotrexate in ocular manifestations of Behçet's disease: A longitudinal study up to 15 years. *Int J Rheum Dis*. 2013;16(5):568–577. doi: 10.1111/1756-185X.12139
17. Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Shams H, Shahram F, Nadjai A, Chams-Davatchi C, et al. Combination of pulse cyclophosphamide and azathioprine in ocular manifestations of Behçet's disease: Longitudinal study of up to 10 years. *Int J Rheum Dis*. 2014;17(4):444–452. doi: 10.1111/1756-185X.12248
18. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tüzün Y, Ozyazgan Y, Silman A, et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med*. 1990;322(5):281–285. doi: 10.1056/NEJM19900203220501
19. Ben Ezra D, Cohen E, Chajek T, Friedman G, Pizanti S, de Courten C, et al. Evaluation of conventional therapy versus cyclosporine A in Behçet's syndrome. *Transplant Proc*. 1988;20(3) (Suppl 4):136–143.
20. Ozyazgan Y, Yurdakul S, Yazici H, Tüzün B, Işçimen A, Tüzün Y, et al. Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behçet's syndrome: a single masked trial. *Br J Ophthalmol*. 1992;76(4):241–243. doi: 10.1136/bjo.76.4.241
21. Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kogure M, Inaba G. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and

- long-term open study of cyclosporin in Behçet's disease. *Lancet*. 1989;1(8647):1093-1096. doi: 10.1016/s0140-6736(89)92381-7
22. Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, Talarico R, Hamuryudan V. One year in review 2019: Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(Suppl 121):3-17.
 23. Atienza-Mateo B, Martín-Varillas JL, Calvo-Río V, Demetrio-Pablo R, Beltrán E, Sánchez-Bursón J, et al. Comparative study of infliximab versus adalimumab in refractory uveitis due to Behçet's disease: National multicenter study of 177 cases. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(12):2081-2089. doi: 10.1002/art.41026
 24. Fabiani C, Vitale A, Rigante D, Emmi G, Bitossi A, Lopalco G, et al. Comparative efficacy between adalimumab and infliximab in the treatment of non-infectious intermediate uveitis, posterior uveitis, and panuveitis: A retrospective observational study of 107 patients. *Clin Rheumatol*. 2019;38(2):407-415. doi: 10.1007/s10067-018-4228-6
 25. Uke P, Gorodkin R, Beare N. Biologic therapy for Behçet's uveitis: a systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(8):1045-1051. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-314154
 26. Umazume A, Kezuka T, Usui Y, Suzuki J, Goto H. Evaluation of efficacy of infliximab for retinal vasculitis and extraocular symptoms in Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol*. 2018;62(3):390-397. doi: 10.1007/s10384-018-0589-2
 27. Katsuyama A, Kusuhara S, Nishisho R, Matsumiya W, Azumi A, Nakamura M. Long-term efficacy and safety of infliximab and cyclosporine combination therapy for refractory uveoretinitis in Behçet's disease. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:521-527. doi: 10.2147/OPTH.S198648
 28. Davatchi F, Shams H, Rezaipoor M, Sadeghi-Abdollahi B, Shahram F, Nadji A, et al. Rituximab in intractable ocular lesions of Behçet's disease; randomized single-blind control study (pilot study). *Int J Rheum Dis*. 2010;13(3):246-252. doi: 10.1111/j.1756-185X.2010.01546.x

Лисицына Т.А. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9437-406X>

Давыдова Г.А. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4215-7084>

Алекберова З.С. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6619-718X>

Голоева Р.Г. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3139-8811>

Катаргина Л.А. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4857-0374>

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

¹ГАОУ Свердловской области «Городская клиническая больница № 40»

620102, Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189

²Европейский медицинский центр «УГМК – Здоровье»

620028, Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Шейнкмана, 113

³ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

620068, Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Репина, 3

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России 191015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

¹Yekaterinburg City Clinical Hospital N 40 620102, Russian Federation, Yekaterinburg, Volgogradskaya str., 189

²European Medical Center “UMCC – Health” 620028, Russian Federation, Yekaterinburg, Sheinkman str., 113

³Ural State Medical University 620068, Russian Federation, Yekaterinburg, Repin str., 3

⁴North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov 191015, Russian Federation, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41

Contacts: Zubareva Elena Viktorovna, zubareva.elena@mail.ru

Contacts: Elena Zubareva, zubareva.elena@mail.ru

Contacts: Elena Zubareva, zubareva.elena@mail.ru

Contacts: Elena Zubareva, zubareva.elena@mail.ru

Contacts: Elena Zubareva, zubareva.elena@mail.ru

Contacts: Elena Zubareva, zubareva.elena@mail.ru

Contacts: Elena Zubareva, zubareva.elena@mail.ru

Клинико-инструментальные ассоциации остеоартрита коленных суставов и патологии вен нижних конечностей

Е.В. Зубарева¹, М.Г. Гончарова², Д.М. Максимов³, О.М. Лесняк⁴

Остеоартрит (ОА) коленных суставов (КС) и варикозная болезнь нижних конечностей (ВБНК) — два часто встречающихся заболевания у женщин среднего и старшего возраста. Вопросы о том, случайно или закономерно их сочетание и влияет ли ВБНК на течение и тяжесть ОА КС, остаются нерешенными.

Цель исследования: на основе клинического и современного инструментального исследования установить возможную ассоциацию между остеоартритом коленных суставов и патологией вен нижних конечностей и изучить влияние последней на клинические проявления и тяжесть остеоартрита коленных суставов.

Материалы и методы. Проведено исследование «случай-контроль», в котором участвовали 85 женщин 40–60 лет с ОА КС, соответствующих критериям ACR (1986), и 50 женщин аналогичного возраста без признаков ОА КС. Женщинам обеих групп были проведены оценка жалоб и объективный осмотр с акцентом на заболевания суставов и вен нижних конечностей, рентгенография КС, ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей. Тяжесть ОА оценивалась по индексу Лекена. Клиническая оценка патологии вен проводилась согласно международной классификации CEAP.

Результаты. Пациентки с ОА КС чаще, чем их сверстницы без патологии суставов, имеют ВБНК (43 и 22% случаев соответственно; $p=0,015$), признаки хронической венозной недостаточности (28 и 12% случаев соответственно; $p=0,03$), а также несостоятельность клапанов одновременно нескольких вен нижних конечностей (53% и 20% случаев соответственно; $p=0,0004$). После коррекции по индексу массы тела ассоциация ОА КС с выявленной сосудистой патологией оставалась клинически и статистически значимой. Наличие ВБНК с умеренными проявлениями хронической венозной недостаточности, а также ультразвуковых признаков поражения вен не ассоциировалось с клиническим течением ОА КС.

Выводы. ОА КС у женщин среднего и старшего возраста независимо от индекса массы тела ассоциирован с ВБНК и ультразвуковыми признаками несостоятельности клапанов нескольких вен. Проявления хронической венозной недостаточности не влияли на клиническую картину и тяжесть течения ОА КС.

Ключевые слова: остеоартрит, варикозная болезнь нижних конечностей, ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей.
Для цитирования: Зубарева Е.В., Гончарова М.Г., Максимов Д.М., Лесняк О.М. Клинико-инструментальные ассоциации остеоартрита коленных суставов и патологии вен нижних конечностей. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):184–191.

CLINICAL AND INSTRUMENTAL ASSOCIATIONS OF KNEE OSTEOARTHRITIS AND PATHOLOGY OF THE VEINS OF THE LOWER EXTREMITIES

Elena V. Zubareva¹, Maria G. Goncharova², Dmitriy M. Maksimov³, Olga M. Lesnyak⁴

Knee osteoarthritis (OA) and varicose disease of the lower extremities (VD) are two diseases common in middle-aged and older women. Questions about whether their combination is accidental or natural and whether VD affects the course and severity of OA, remain unresolved.

The aim of the study was to look for the possible association between knee OA and lower limb vein pathology on the basis of clinical and modern instrumental investigation and to study the effect of the VD on the clinical manifestations and severity of knee OA.

Materials and methods. A case-control study was conducted in 85 women 40–60 years old with knee OA diagnosed in accordance with the criteria of ACR (1986) and 50 women of the same age without signs of knee OA. Women of both groups were evaluated for complaints and objective examination with an emphasis on diseases of the joints and veins of the lower extremities, radiography of the knee joints, ultrasound duplex scanning of the veins of the lower extremities. The severity of OA was assessed by the Lequenne indices. The clinical assessment of venous pathology was carried out according to the CEAP classification.

Results. Patients with knee OA more often than their peers without joint pathology have VD (43% vs 22%; $p=0.015$), signs of chronic venous insufficiency (28% vs 12%; $p=0.03$), as well as valve failure of several lower limb veins simultaneously (53% vs 20%; $p=0.0004$). After correction by body mass index, the association of knee OA with detected vascular pathology remained clinically and statistically significant. The presence of VD with moderate manifestations of chronic venous insufficiency, as well as ultrasound signs of venous pathology, was not associated with the clinical signs and course of knee OA.

Conclusions. Knee OA in middle-aged and older women, regardless of body mass index, is associated with VD and ultrasound signs of simultaneous valves failure of several veins. Manifestations of chronic venous insufficiency did not affect the clinical picture and severity of knee OA.

Key words: osteoarthritis, varicose veins of the lower extremities, ultrasound duplex scanning

For citation: Zubareva EV, Goncharova MG, Maksimov DM, Lesnyak OM. Clinical and instrumental associations of knee osteoarthritis and pathology of the veins of the lower extremities. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):184–191 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-184-191

Остеоартрит (ОА) — наиболее распространенное из всех ревматических заболеваний; по данным за 2013–2017 гг., он был зарегистрирован более чем у 4 млн жителей России [1]. Эпидемиологическое исследование, проведенное в нескольких регионах России, выявило, что ОА является самой частой причиной суставных жалоб (49%) [2]. Российским научным медицинским обществом терапевтов признано, что, «без сомнений, основным заболеванием, определяющим стремительный рост распространенности костно-мышечной патологии, является ОА» [3]. Показано существенное ухудшение качества жизни пациентов с ОА за счет ограничения повседневной физической активности, эмоциональных нарушений, снижения социальной адаптации. Так, у пациентов с ОА коленных (КС) и тазобедренных суставов показатели общего состояния здоровья были снижены на 20%, физического функционирования — на 46%, психического здоровья — на 44%, социального функционирования — на 15% по сравнению со здоровыми сверстниками [3]. У четверти пациентов с ОА отмечаются такие психологические нарушения, как депрессия и тревога, также ухудшающие качество жизни, причем их степень коррелирует с количеством пораженных суставов [4, 5].

Несмотря на распространенность ОА и его негативное влияние на качество жизни, этиопатогенез заболевания остается недостаточно изученным. Вопросы возможного участия сосудистой венозной сети в развитии и прогрессировании ОА крупных суставов продолжают интересовать исследователей [6–11]. Однако данные о частоте сочетания ОА и хронических заболеваний вен нижних конечностей, возможном влиянии патологии вен на клинические проявления и тяжесть ОА немногочисленны и не позволили сделать определенные выводы. Исследования проводились на небольших выборках с включением лиц обоего пола [6–8] и широкого возрастного диапазона, тогда как известно, что варикозная болезнь нижних конечностей (ВБНК) чаще развивается у женщин, и частота ее выявления увеличивается с возрастом [12]. В имеющихся публикациях анализировались хронические заболевания вен нижних конечностей разной этиологии (ВБНК, посттромбофлебитический синдром), а также ОА разных локализаций [7]. При этом использовались различные диагностические критерии ВБНК, а также устаревшие или нестандартизованные методы инструментального обследования вен [6]. Не учитывалась роль ожирения, которое является доказанным фактором риска и ОА [13], и ВБНК [12], а также влияет на клинические проявления и тяжесть ОА [13] и может влиять на частоту выявления ВБНК у пациентов с ОА.

Все это обосновало цель настоящей работы: на основе клинического и современного инструментального исследования установить возможную ассоциацию между остеоартритом коленных суставов и патологией вен нижних конечностей и изучить влияние последней на клинические проявления и тяжесть остеоартрита коленных суставов.

Материалы и методы

Исследование было проведено на кафедре семейной, профилактической и эстетической медицины с курсом пластической хирургии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (УГМУ), на базе Городского ревматологического центра ГАУЗ Свердловской области «Городская клиническая

больница № 40» и Европейского медицинского центра «УГМК — Здоровье» г. Екатеринбурга. Проведение исследования одобрено комитетом по этике УГМУ, все участники подписали информированное согласие.

Критерии включения в основную и контрольную группы:

- женский пол;
- возраст 40–60 лет;
- для основной группы — наличие ОА КС в соответствии с критериями ACR 1986 г. [14] вне зависимости от рентгенологической стадии;
- для контрольной группы — отсутствие жалоб на боли в КС в настоящее время и в анамнезе.

Критерии исключения из основной и контрольной групп:

- указания на перенесенные тяжелые травмы нижних конечностей;
- наличие в анамнезе операций на суставах нижних конечностей;
- перенесенные ранее воспалительные заболевания суставов;
- клинические признаки ОА тазобедренных суставов;
- заболевания позвоночника, сопровождающиеся признаками радикулопатии;
- нейропатическая боль в нижних конечностях;
- тромбоз вен нижних конечностей в анамнезе или по данным ангиосканирования;
- врожденные аномалии вен нижних конечностей по данным ангиосканирования.

Основная группа была сформирована из женщин с первичным ОА КС, при этом исключались пациентки с возможным вторичным ОА, а также женщины, имеющие заболевания, которые могли бы затруднить оценку клинических проявлений ОА КС и ВБНК. Исключив из обеих групп женщин с перенесенным тромбозом глубоких вен и врожденными аномалиями вен нижних конечностей, мы выделили пациенток с эссенциальной ВБНК.

Всем участницам было проведено клиническое и физикальное обследование с акцентом на опорно-двигательный аппарат и вены нижних конечностей (оценка суставных и венозных жалоб, объективный осмотр КС и вен нижних конечностей), выполнена рентгенография КС в двух проекциях с оценкой по I. Kellgren и I. Lawrence (1957). Тяжесть ОА определяли по индексу Лекена [15]. За обострение ОА принимался эпизод возобновления болей механического ритма в КС, которые сохранялись в течение большей части дней месяца.

Клиническая оценка патологии вен проводилась согласно международной классификации CEAP [16]. Ультразвуковое ангиосканирование было выполнено независимым исследователем, не информированным о принадлежности пациента к той или другой группе, на аппарате Philips iU 22 С. Измерение диаметров вен проводилось в В-режиме, определение рефлюксов — в режиме импульсно-волнового доплера и цветного доплеровского картирования. Обследование проводилось по стандартной методике, в положении пациента лежа и стоя, с использованием функциональных проб (проб Вальсальвы, компрессионных проб), определением проходимости глубоких вен, наличия несостоятельности клапанов всех перфорантных вен нижних конечностей, поверхностных вен (большой и малой подкожных вен), а также степени рефлюксов на большой и малой

подкожных венах. Оценка степени рефлюксов проводилась с использованием классификации Zontsich и Baldt (2003), которая выделяет четыре степени несостоятельности клапанов на большой подкожной вене (1-я степень — рефлюкс регистрируется только в проксимальных отделах бедра; 2-я степень — рефлюкс регистрируется до дистальных отделов бедра; 3-я степень — рефлюкс распространяется до проксимальных отделов голени; 4-я степень — рефлюкс регистрируется на всем протяжении вены), а также три степени несостоятельности клапанов на малой подкожной вене (1-я степень — рефлюкс только в пределах одного клапана; 2-я степень — рефлюкс до середины голени; 3-я степень — рефлюкс на всем протяжении вены). Для упрощения анализа перфорантные вены одной конечности оценивались суммарно как одна вена, и регистрировалось только наличие рефлюксов без оценки их степени тяжести. В итоге нами были обследованы 6 вен: большие подкожные вены на обеих ногах, малые подкожные вены на обеих ногах, перфорантные вены (суммарно) на обеих ногах. При выявлении несостоятельности клапанов четырёх и более из шести анализируемых вен данные трактовались как «генерализованное» поражение вен.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки в основной и контрольной группах при условии нормального распределения выражались как среднее значение и стандартное отклонение, сравнение проводилось с использованием теста Стьюдента. Количественные ненормально распределенные признаки описывались как медиана и интерквартильный интервал и оценивались с помощью теста Манна — Уитни. Качественные бинарные переменные сравнивались с помощью 2-стороннего точного теста Фишера. Степень корреляции между качественными признаками оценивалась с помощью коэффициента Спирмена. Для изучения взаимосвязи между ОА и ВБНК с учетом влияния индекса массы тела (ИМТ), а также значения ассоциации ОА КС с числом пораженных вен и степенью рефлюксов использовался метод многофакторной логистической регрессии; степень ассоциации выражалась как отношение шансов (ОШ). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 135 женщин: в основную группу вошли 85 пациенток с ОА КС, в контрольную — 50 женщин аналогичного возраста без признаков поражения КС. ИМТ пациенток с ОА был статистически значимо выше, а количество женщин, имеющих ожирение, среди них в 4 раза больше, чем в группе контроля (табл. 1).

Средний возраст появления первых симптомов ОА в основной группе составил $52,2 \pm 5,4$ года, медиана продолжительности заболевания — 4 [2; 9] года, частоты обострений — 3 [2; 12] случая в год, общего индекса Лекена — 8 [3; 13] баллов.

Большинство жалоб, характерных для хронических заболеваний вен (боли и тяжесть в икроножных мышцах, судороги в ногах по ночам, зуд кожи голеней, уменьшение симптомов после ночного отдыха), одинаково часто встречались в обеих группах, за исключением «ощущения отека голеней и лодыжек», которое отмечали 72 (85%) женщины в группе с ОА и 25 (50%) — в группе контроля ($p < 0,00001$), но объективными признаками отека конечностей эти жалобы не сопровождалось. При этом комбинация четырех и более из пяти перечисленных жалоб при ОА встречалась чаще, чем в контроле: в 40 (47%) и 14 (28%) случаях соответственно ($p = 0,03$).

Результаты анализа объективных признаков патологии вен нижних конечностей, согласно классификации CEAP, приведены в таблице 2.

Минимальные видимые проявления поражения вен (телеангиоэктазии или ретикулярные вены) в контроле встречались несколько чаще, однако эти различия не достигали статистической значимости ($p = 0,05$). Подкожные расширенные вены более 3 мм в диаметре в положении стоя (основной клинический признак ВБНК — клинический класс C2 по классификации CEAP) в 2 раза чаще выявлялись у пациенток с ОА КС ($p = 0,015$). Трофические изменения голеней в виде гиперпигментации кожи и липодерматосклероза (C4) имели только женщины с ОА КС ($p = 0,046$). Пациенток с открытыми или зарубцевавшимися венозными язвами в группах не было. В целом признаки хронической венозной недостаточности (ХВН; классы C3–C6) у пациенток с ОА выявлялись более чем

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных, участвовавших в исследовании

Признак	Основная группа (n=85)	Контрольная группа (n=50)	p
Возраст, лет (M±δ)	53,6±5,3	52,1±5,4	0,83
ИМТ, кг/м ² (M±δ)	32,5±6,8	25,8±3,9	< 0,00001
Доля пациенток с ожирением (ИМТ≥30 кг/м ²), n	51 (60%)	8 (16%)	< 0,0001
Доля женщин в постменопаузе, n	70 (82%)	37 (74%)	0,28
Продолжительность постменопаузы, лет Me [25-й; 75-й перцентили]	7 [3; 11]	6 [2; 8]	0,56

Таблица 2. Сравнение объективных признаков поражения вен в основной и контрольной группах

Клинический класс по CEAP	Основная группа (n=85)	Контрольная группа (n=50)	p
C0 — нет видимых или пальпируемых признаков хронического заболевания вен	16 (19%)	11 (22%)	0,7
C1 — телеангиоэктазии или ретикулярные вены	32 (38%)	28 (56%)	0,05
C2 — варикозно измененные вены (варикозная болезнь нижних конечностей)	37 (43%)	11 (22%)	0,015
C3 — отек	17 (20%)	6 (12%)	0,16
C4 — трофические изменения кожи и подкожных тканей	7 (8%)	0	0,046
C5 — зажившая венозная язва	0	0	
C6 — открытая венозная язва	0	0	
Хроническая венозная недостаточность (C3–C6)	24 (28%)	6 (12%)	0,03

в 2 раза чаще, чем в контрольной группе (соответственно в 28% и 12% случаев; $p=0,03$). Анализ рисков показал, что при наличии ВБНК вероятность выявления ОА КС была в 2,7 раза выше, чем при ее отсутствии (ОШ=2,7; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,92–3,48; $p=0,02$). Наличие ХВН повышало вероятность выявления ОА КС в 2,9 раза (ОШ=2,9; 95% ДИ: 1,94–3,86; $p=0,03$).

С учетом дисбаланса основной и контрольной групп по ИМТ, а также в связи с тем, что ожирение является установленным фактором риска как ОА, так и ВБНК мы скорректировали различия между группами по ИМТ с помощью многофакторного регрессионного моделирования. После коррекции по ИМТ разница в частоте ВБНК между группами оставалась клинически и статистически значимой (ОШ=2,7; 95% ДИ: 1,1–6,7; $p=0,036$). Таким образом, у пациенток с ОА КС независимо от ожирения вероятность наличия ВБНК была в 2,7 раза больше, чем у их сверстниц без признаков поражения КС. Интересно, что первые симптомы ВБНК (выявление варикозно-расширенных вен самой пациенткой или врачом) проявлялись раньше первых симптомов ОА КС (средний возраст начала болезни 52,2±5,4 года) в среднем на 15 лет.

Закономерно, что сам по себе ИМТ был статистически значимо ассоциирован с диагнозом ОА КС: на каждый дополнительный 1 кг/м² шансы выявления ОА КС возрастали в среднем в 1,2 раза (ОШ=1,2; 95% ДИ: 1,2–1,4; $p<0,001$).

При наличии ВБНК ИМТ был несколько выше, чем при ее отсутствии, и составлял в среднем соответственно 31,4 и 29,3 кг/м², однако эти различия не достигали статистической значимости ($p=0,08$). Кроме того, ИМТ не коррелировал с объективными признаками поражения вен (C1–C4) ни у больных ОА ($r=0,02$; $p=0,83$), ни в группе контроля ($r=0,09$; $p=0,56$).

Наличие ВБНК или ХВН не оказывало влияния на возраст дебюта и клинические проявления ОА, включая скованность, хруст или крепитацию при активных движениях, ощущение нестабильности, варусную или вальгусную деформацию, пролиферативные изменения, угол сгибания КС, болезненность при пальпации в области суставной щели, бурситы, синовит, наличие кист Бейкера при осмотре и пальпации, крепитацию при пассивных движениях. Также не было ассоциации ВБНК или ХВН с рентгенологической стадией и тяжестью ОА (медиана индекса Лекена в группе ОА в сочетании с ВБНК составила 10 [7,5; 15,5] баллов, в группе ОА без ВБНК – 7 [3; 12] баллов; $p=0,4$). Степень ХВН не коррелировала с индексом Лекена, частотой и клиническими признаками обострений ОА.

Ультразвуковое ангиосканирование было проведено 62 пациенткам с ОА КС и 49 женщинам контрольной группы. Эти группы не различались по возрасту (средний возраст соответственно 53,3±4,8 и 52,0±5,4 года; $p=0,45$). В группе с ОА пациенток с ВБНК было больше, чем в контроле: соответственно 39% и 22%, но эти различия были статистически не значимы ($p=0,09$). При ОА ИМТ был выше, а ожирение встречалось чаще, чем в контроле (средние значения ИМТ – 33,8±6,9 и 25,8±4,0 кг/м² ($p<0,01$); частота ожирения – 71% и 16% соответственно ($p<0,01$)). Результаты ангиосканирования представлены в таблице 3.

Значимые врожденные аномалии (флебодисплазии) и посттромбофлебитические изменения, способные привести к вторичному варикозному расширению вен, не были выявлены ни в одной группе. В целом среди пациенток с ОА КС доля лиц без ультразвуковых признаков поражения вен была в два раза меньше, однако это различие статистически не значимо ($p=0,2$). Довольно частой находкой в обеих группах была несостоятельность клапанов большой и малой подкожных вен без статистически значимой разницы между группами. Однако поражение клапанов этих вен сразу на обеих ногах при ОА отмечалось практически в 2 раза чаще, чем в контрольной группе. Важно, что несостоятельность клапанов перфорантных вен как на одной, так и одновременно на обеих ногах также чаще регистрировалась у пациенток с ОА. Несостоятельность клапанов 4 из 6 обследованных вен (генерализованное поражение), выявлена нами при ОА в 53%, в контроле – в 20% случаев ($p=0,0004$).

Оценка степени несостоятельности клапанов показала, что в группе ОА статистически значимо чаще встречались рефлюксы максимальной степени выраженности (на всем протяжении вены) на большой и малой подкожных венах. Так, рефлюксы 4-й степени на большой подкожной вене встречались у 21% женщин основной группы и только у 1 женщины в контрольной группе ($p=0,003$); рефлюксы 3-й степени на малой подкожной вене встречались у пациенток с ОА в 2,5 раза чаще, чем в контрольной группе ($p=0,02$).

С учетом различий между группами по ИМТ и возможной связи рефлюксов с ожирением [12] нами был проведен многофакторный регрессионный анализ, который показал положительную независимую от ИМТ ассоциацию ОА КС с количеством вен, имеющих несостоятельность клапанов (ОШ=2,83; 95% ДИ: 1,49–5,37; $p=0,0014$). Иными словами, была выявлена независимая от ИМТ ассоциация ОА КС с несостоятельностью клапанов сразу нескольких вен нижних конечностей.

Таблица 3. Результаты ультразвукового ангиосканирования вен нижних конечностей

Признак	Основная группа (n=62)	Контрольная группа (n=49)	p
Патология вен нижних конечностей не выявлена	8 (13%)	11 (23%)	0,2
Несостоятельность клапанов большой подкожной вены хотя бы на одной ноге	50 (81%)	35 (71%)	0,27
Несостоятельность клапанов большой подкожной вены сразу на обеих ногах	45 (73%)	23 (47%)	0,01
Несостоятельность клапанов малой подкожной вены хотя бы на одной ноге	38 (61%)	23 (47%)	0,18
Несостоятельность клапанов малой подкожной вены сразу на обеих ногах	28 (45%)	12 (25%)	0,03
Несостоятельность клапанов перфорантной вены хотя бы на одной ноге	29 (46%)	13 (27%)	0,03
Несостоятельность клапанов перфорантных вен на обеих ногах	21 (33%)	6 (12%)	0,01
Несостоятельность клапанов 4 из 6 обследованных вен (генерализованное поражение вен)	33 (53%)	10 (20%)	0,0004
Рефлюксы 4-й степени на большой подкожной вене	13 (21%)	1 (2%)	0,003
Рефлюксы 3-й степени на малой подкожной вене	19 (30%)	6 (12%)	0,02

Интересно, что ни в основной, ни в контрольной группе жалобы, считающиеся характерными для хронических заболеваний вен, не коррелировали ни с данными объективного осмотра вен, ни с результатами ангиосканирования. Вместе с тем была обнаружена статистически значимая корреляция между объективными признаками поражения вен и данными ангиосканирования как в основной ($r=0,64$; $p<0,01$), так и в контрольной ($r=0,4$; $p=0,005$) группах.

Обсуждение

Вопрос о роли нарушения венозного оттока в развитии ОА стал активно обсуждаться с середины прошлого столетия. Серией исследований с использованием контрастной флебографии и сцинтиграфии с технецием-99 было продемонстрировано, что при ОА тазобедренных суставов может наблюдаться обструкция венозного оттока от пораженного сустава через интрамедуллярные вены и венозный стаз. Венозный застой ассоциируется с внутрикостной гипертензией и болью в костях, а при одностороннем ОА тазобедренных суставов регистрируется только с пораженной стороны [17]. Т.И. Долганова и соавт. [18] методом тетраполярной реовазографии у всех пациентов с ОА КС 2–3-й рентгенологической стадии выявили снижение упруго-эластических свойств артерий, повышение периферического сопротивления сосудов, затруднение венозного оттока, а методом ультразвуковой доплерографии – снижение скорости венозного оттока на 30–40% по подколенной вене и на 65–75% по задней большеберцовой вене на конечности с ОА по сравнению со здоровой ногой. При этом клинических проявлений ХВН и несостоятельности клапанов вен у пациентов не было, что позволило авторам сделать вывод о том, что затруднение венозного оттока обусловлено именно ОА КС [19].

При экспериментальной хирургической венозной окклюзии у животных было показано, что обструкция венозного оттока, сопровождающаяся внутрикостной гипертензией, гипоксией и ацидозом, предшествует либо частично совпадает по времени с усилением ремоделирования субхондральной кости и склерозом субхондральной пластинки, свойственными ОА [20]. Эти данные были подтверждены при магнитно-резонансной томографии (МРТ) с динамическим контрастным усилением и позитронно-эмиссионной томографии на моделях ОА у животных [21]. Наличие венозного стаза с нарушением кинетики артериальной и венозной перфузии субхондральной кости было недавно продемонстрировано с помощью МРТ с динамическим контрастным усилением у пациентов с ОА КС в сравнении со здоровыми добровольцами [22].

Результаты вышеперечисленных исследований привели к формированию концепции участия замедления венозного кровотока в патогенезе ОА, которая получила название «синдрома венозного аутлета» при ОА [23–25]. L. Wang и соавт. [26] предположили, что венозный застой может приводить к увеличению циркуляции интерстициальной жидкости, которое усиливает периостальный остеогенез. D.M. Findlay [27] выдвинул гипотезу, согласно которой при ОА снижение кровотока по мелким сосудам субхондральной кости, особенно на концах трубчатых костей, на фоне венозной окклюзии или микроэмболии субхондральных сосудов приводит к ишемии субхондральной кости и апоптозу остецитов, что ведет к повышению активности остеокластов, усилению резорбции кости

и формированию структурно неполноценной субхондральной кости.

Недавно R. К. Aaron и соавт. [21] высказали предположение о ведущей роли повышенного внутрикостного давления и снижения перфузии кости с последующей гипоксией, развивающихся вследствие венозного стаза при ОА. Отмечается, что остеобласты субхондральной кости весьма чувствительны к гипоксии. При $pO_2=35-40$ мм рт. ст. нарушается экспрессия ими цитокинов, протеинов и факторов роста, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста, тканевой фактор роста $\beta 1$, коллаген I и III типов, что ассоциируется с усилением костного ремоделирования и дегенерации хряща. Существенно снижается экспрессия тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 [28]. В условиях гипоксии остеобласты усиливают экспрессию и цитокинов, связанных с костеобразованием, в частности, остеокальцина и инсулиноподобного фактора роста-1, роль которых в ремоделировании субхондральной пластинки при ОА доказана [29, 30]. К настоящему времени также доказано существование нескольких механизмов взаимодействия между субхондральной костью и хрящом, в частности, описано существование сосудистых и несосудистых каналов, поэтому внутрикостная гипертензия, ассоциированная с венозным стазом, может способствовать усилению обмена жидкостью и мелкими белками-медиаторами между костью и хрящом [21]. Еще один возможный механизм взаимодействия между субхондральной костью и хрящом при ОА – это ангиогенез, важнейшим стимулятором которого является гипоксия, возникающая вследствие снижения перфузии [17].

Поскольку при несостоятельности клапанов вен нижних конечностей возникает ретроградный ток крови с последующим венозным застоем, логично предположить, что наличие ВБНК может запустить каскад характерных для ОА патологических изменений с повреждением субхондральной кости и суставного хряща. Для подтверждения этой гипотезы необходимы клинические исследования у пациентов с ОА и ВБНК.

Данные о частоте сочетания хронических заболеваний вен нижних конечностей и ОА немногочисленны. В.А. Насонова указывала на то, что венозные нарушения отмечаются у 50% больных ОА [30]. Другие исследователи также приводят высокие цифры: заболевания вен нижних конечностей встречались у 51,3% пациентов с олиго- или полиостеоартритом; 72,8% из них имели ВБНК, а 27,2% – посттромбофлебитический синдром [7]. Описана и противоположная ситуация, когда при обследовании 178 пациентов с ВБНК (75,8% – женщины, 24,2% – мужчины) у 65% из них выявили ОА КС [8], а у 458 больных с симптомами ХВН он был диагностирован в 56,6% случаев [9]. При обследовании 272 человек в возрасте 34–73 лет (58% – женщины), обратившихся в поликлинику по разным причинам, у 34,9% из них диагностировали ВБНК; жалобы на боли в КС были выявлены у 63,2%. В большинстве случаев эти боли появились через 3–5 лет после начала ВБНК [31]. По нашим данным, дебют ВБНК регистрировался раньше первых симптомов ОА КС в среднем на 15 лет. Э.А. Щеглов отмечает, что у всех пациентов с длительно-стью ВБНК 8 лет и более имеются жалобы на боли и дискомфорт в КС [31].

Доказанным фактором риска как ОА [32], так и ВБНК [12] является дисплазия соединительной ткани, которая может объяснить частое сочетание этих двух заболеваний.

Вероятность ассоциации этих трех состояний косвенно подтверждают результаты нашего предыдущего исследования, показавшего, что пациентки с ОА КС в сочетании с ВБНК чаще, чем больные ОА без патологии вен, имели такие признаки дисплазии соединительной ткани, как отягощенная по ВБНК наследственность (относительный риск (ОР) = 1,9; 95% ДИ: 1,2–3,1), висцероптоз (ОР = 1,65; 95% ДИ: 1,0–2,7), неоднократные вывихи одного или *однократные* вывихи двух и более суставов (ОР = 1,8; 95% ДИ: 1,2–2,9) [33].

В настоящем исследовании венозные жалобы одинаково часто встречались у пациенток с ОА КС и у женщин без патологии суставов за исключением жалобы на «ощущение отечности лодыжек и голеней» без признаков отека при осмотре, но пациентки с ОА КС по сравнению с женщинами без ОА чаще имели сразу несколько венозных жалоб. Отсутствие корреляции венозных жалоб с объективными и инструментальными признаками патологии вен объясняется их низкой специфичностью, что отражено в Российских клинических рекомендациях по диагностике и лечению хронических заболеваний вен [16]. Это подтверждают и данные Российского исследования ДЕВА, в которые были включены 3788 женщин в возрасте от 18 до 65 лет. Жалобы на боли в икроножных мышцах во второй половине дня предъявляли 79,5% из них, ощущение отечности голеней отмечали 64,7%, при этом ВБНК была выявлена лишь в 21,7%, а отечность голеней и лодыжек отмечалась врачом только в 18,3% случаев [34].

Объективное обследование показало, что женщины с ОА КС имели ВБНК чаще, чем женщины без патологии суставов: в 43% и 22% случаев соответственно. Вместе с тем оставался открытым вопрос о роли ожирения в выявленной ассоциации, ведь женщин с ожирением в группе ОА было в 4 раза больше, чем в контрольной. Однако после коррекции по ИМТ методом многофакторный логистический регрессии различия между группами по ВБНК оставались статистически значимыми: у женщин с ОА КС шансы иметь ВБНК были в 2,7 раза выше, чем у их сверстниц без ОА. То есть диагноз ОА КС был независимо от ожирения ассоциирован с клиническим диагнозом ВБНК. Таким образом, по нашим данным, женщины средней и старшей возрастных групп с первичным ОА КС по сравнению со сверстницами без ОА КС чаще имеют ВБНК, и это не связано с ожирением.

Логично предположить, что присоединение ВБНК, а тем более проявлений ХВН, должно привести к утяжелению течения ОА КС. Так, И.Г. Салихов и соавт. [7] показали, что сочетание олиго- и полиостеоартрита с ВБНК или посттромбофлебитическим синдромом сопровождалось усилением интенсивности боли в КС в покое и при движении, более частыми синовитами, снижением функциональной активности по индексам Лекена и WOMAC по сравнению с пациентами с ОА без патологии вен. Эти же авторы у пациентов с ОА при наличии патологии вен чаще, чем при её отсутствии, выявляли гипотрофию и болезненность мышц, узелки миофиброза в нижних конечностях [7]. В другом исследовании сопутствующая венозная гипертензия и ВБНК у пациентов с ОА КС сопровождалась большей выраженностью боли по визуальной аналоговой шкале и более выраженными функциональными нарушениями по WOMAC, чем при ОА без сопутствующей патологии [6]. Так, по данным Э.А. Щеглова, пациенты с ОА КС и ХВН на фоне ВБНК или посттромбофлебитического синдрома отмечали более выраженное снижение качества

жизни по показателям «способность к передвижению», «повседневная активность», «наличие и выраженность болей в КС» по сравнению с пациентами, имевшими только ОА КС или только венозную недостаточность [9]. В другой работе этот же автор показал, что у пациентов с ОА КС при наличии ХВН боли в КС были более интенсивными, чем при отсутствии венозной патологии в ночные часы, по индексам Лекена и WOMAC, но различий по выраженности болей в утренние часы не отмечалось [31]. Следует отметить, что в указанных работах не уточняется тяжесть проявлений ХВН — отечность голеней или открытые венозные язвы. В отличие от упоминавшихся выше авторов, нам не удалось продемонстрировать ассоциацию ВБНК и ХВН с клиническим течением и тяжестью ОА. Это может быть обусловлено отсутствием в нашей группе таких тяжелых проявлений, как трофические изменения кожи и подкожной клетчатки (их имели только 8% женщин), а также венозных язв.

Мы использовали ультразвуковое ангиосканирование, которое является основным современным диагностическим методом при обследовании пациентов с хроническими заболеваниями вен [16]. Патология вен нижних конечностей была довольно частой находкой как в группе пациенток с ОА КС, так и в группе контроля. При этом если несостоятельность клапанов большой или малой подкожных вен хотя бы на одной ноге встречалась с одинаковой частотой в обеих группах, то несостоятельность клапанов указанных вен на обеих ногах чаще наблюдалась при наличии ОА КС, чем при его отсутствии. Похожие результаты недавно были получены группой зарубежных исследователей, которые методом ультразвуковой доплерографии выявили несостоятельность клапанов вен у 40% пациентов с ОА КС и лишь у 15,6% здоровых добровольцев ($p=0,007$) [35].

В нашем исследовании несостоятельность клапанов перфорантных вен как на одной, так и одновременно на обеих ногах чаще выявлялась в группе пациенток с ОА. У них также чаще, чем в контроле, встречались генерализованное поражение и тяжелые степени клапанной несостоятельности вен. Поскольку группы различались по ИМТ и количеству женщин с ожирением, которое является фактором риска ВБНК [12], для устранения различий по ИМТ мы провели многофакторный логистический анализ, который подтвердил, что независимо от наличия ожирения генерализованное поражение вен при ОА выявлялось в 2,5 раза чаще, чем в контроле.

Данные ультразвукового исследования рекомендуются трактовать с учетом клинической картины, а выявленные рефлюксы при отсутствии варикозного расширения вен целесообразно рассматривать как «функциональные» и оценивать в динамике [16]. Хотя мы не оценивали рефлюксы в динамике, что, безусловно, является ограничением нашей работы, выявленная корреляция умеренной силы между объективными признаками поражения вен и данными ангиосканирования как в основной, так и в контрольной группе позволяет предполагать органическую природу рефлюксов.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало наличие независимой от ожирения ассоциации ОА КС с ВБНК и несостоятельностью клапанов сразу нескольких вен нижних конечностей. При этом не было выявлено влияния ВБНК и умеренных проявлений ХВН на клиническую симптоматику и тяжесть ОА КС, что требует дальнейшего изучения.

Прозрачность исследования

Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы приняли участие в разработке концепции и дизайна исследования, написания рукописи. Окончательная версия была одобрена всеми авторами.

Авторы не получали гонорар за исследование и лекции по теме исследования.

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы «Хронические заболевания вен нижних конечностей у пациенток с остеоартрозом коленных суставов», утвержденной ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Балабанова РМ, Дубинина ТВ. Динамика пятилетней заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и их распространенности среди взрослого населения России за 2013–2017 гг. *Современная ревматология*. 2019;13(4):11–17. [Balabanova RM, Dubinina TV. Five-year (2013–2017) trends in the incidence and prevalence of musculoskeletal system diseases among the adult population of Russia. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):11–17 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-11-17
2. Галушко ЕА, Большакова ТЮ, Виноградова ИБ, Иванова ОН, Лесняк ОМ, Меньшикова ЛВ, и др. Структура ревматических заболеваний взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2009;47(1):11–17. [Galushko EA, Bolshakova TY, Vinogradova IB, Ivanova ON, Lesnyak OM, Menshikova LV, et al. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study (preliminary results). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(1):11–17 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-136
3. Алексеева ЛИ, Наумов АВ. Ведение остеоартрита с коморбидностью в общей врачебной практике. Клинические рекомендации. *Доктор.Ру. Кардиология. Терапия*. 2017;5(134):51–69. [Alekseyeva LI, Naumov AV. Management of comorbid osteoarthritis. Clinical recommendations for general practitioners. *Doctor.Ru. Cardiology. Therapy = Doctor.Ru. Cardiology. Therapy*. 2017;5(134):51–69 (In Russ.)].
4. Цапина ТН, Слижкова КШ, Эрдес ШФ. Качество жизни больных остеоартрозом. *Научно-практическая ревматология*. 2004;2:20–22. [Tsapina TN, Slizkova KSh, Erdes ShF. Quality of life of patients with osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;2:20–22 (In Russ.)].
5. Васильева АО, Шестерня ПА, Петрова ММ. Ассоциация расстройств тревожно-депрессивного спектра и суставного синдрома у женщин. *Научно-практическая ревматология*. 2017;6:641–646. [Vasilyeva AO, Shesternya PA, Petrova MM. Association between anxiety-depressive spectrum disorders and joint disease in women. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;6:641–646 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-641-6
6. Носкова АС, Широкова ЛЮ, Козлова ОГ. Эффективность локальной терапии гонартроза и венозная гипертензия нижних конечностей. *Клиническая геронтология*. 2011;17(3-4):18–21. [Noskova AS, Shirokova LY, Kozlova OG. Effectiveness of local therapy of gonarthrosis and lower extremity venous hypertension. *Klinicheskaya gerontologiya = Clinical gerontology*. 2011;17(3-4):18–21 (In Russ.)].
7. Салихов ИГ, Лапшина СА, Мясоутова ЛИ, Кириллова ЭР, Мухина РГ. Остеоартроз и заболевания периферических вен нижних конечностей: особенности сочетанной патологии. *Терапевтический архив*. 2010;82(5):58–60. [Salikhov IG, Lapshina SA, Myasoutova LI, Kirillova ER, Mukhina RG. Osteoarthritis and lower extremity peripheral vein diseases: the specific features of concomitant pathology. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2010;82(5):58–60 (In Russ.)].
8. Шеглов ЭА. Результаты комплексного лечения пациентов с остеоартрозом коленных суставов и варикозной болезнью нижних конечностей. *Казанский медицинский журнал*. 2012;93(4):606–610. [Scheglov EA. Results of complex treatment of patients with knee osteoarthritis and varicose diseases of the lower extremities. *Kazansky meditsinsky journal = Kazan Medical Journal*. 2012;93(4):606–610 (In Russ.)].
9. Шеглов ЭА. Хроническая венозная недостаточность и гонартроз. Распространенность и качество жизни при сочетанной патологии. *Земский врач*. 2012;3(14):23–26. [Shcheglov EA. Chronic venous insufficiency and gonarthrosis. Prevalence and quality of life in case complex pathology. *Zemsky vrach = Zemstvo Doctor Journal*. 2012;3(14):23–26 (In Russ.)].
10. Шеглов ЭА. Хроническая венозная недостаточность и гонартроз. Эффект от комплексной терапии. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация*. 2012;18(10):96–100. [Shcheglov EA. Chronic venous insufficiency and osteoarthritis of the knee. Treatment result. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Meditsina. Pharmacia = Belgorod State University Scientific Bulletin. Medicine Pharmacy*. 2012;18(10):96–100 (In Russ.)].
11. Шеглов ЭА, Везикова НН. Особенности клинической картины у пациентов с остеоартрозом коленных суставов и сочетанным поражением вен нижних конечностей. *Современные проблемы науки и образования*. 2012;(1):58–62. [Shcheglov EA, Vezikova NN. Features of clinics in combined osteoarthritis of the knee and lower limb vein diseases. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2012;(1):58–62 (In Russ.)].
12. Богачев ВЮ, Золотухин ИА, Кузнецов АН. Хронические заболевания вен нижних конечностей: современный взгляд на патогенез, лечение и профилактику. *Флебология*. 2008;1:43–50. [Bogachev VYu, Zolotukhin AN, Kuznetsov AN. Chronic venous diseases of the lower limbs: New concepts of pathogenesis, treatment and prevention. *Phlebologia = Phlebology*. 2008;1:43–50 (In Russ.)].
13. Копылова ДА, Остапенко ВА. Клинико-патогенетические особенности остеоартроза, ассоциированного с ожирением. *Научно-практическая ревматология*. 2011;3:28–31. [Kopylova DA, Ostapenko VA. The clinical and pathogenetic features of obesity-associated osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;3:28–31 (In Russ.)].
14. Altman R, Asch E, Bloch D. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum*. 1986;29(8):1039–1049. doi: 10.1002/art.1780290816
15. Lequesne M. The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1997;24(4):779–781.
16. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология*. 2013;2:8–17. [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic venous diseases. *Phlebologia = Phlebology*. 2013;2:8–17 (In Russ.)].
17. Aaron RK. Circulatory pathology in osteoarthritis. *Skeletal circulation in clinical practice*. 2016:233–251. doi: 10.1142/9789814713764_0011
18. Долганова ТИ, Сазонова НВ. Диагностическая значимость реовазографии у больных с остеоартрозом коленного сустава. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2008;1(59):19–23. [Dolganova TI, Sazonova NV. Diagnostic significant of rheovasography in the patients with knee osteoarthritis. *Byulleten VSNC SO RAMN =*

- Bulletin of the ESSC of the SB of the RAMS*. 2008;1(59):19-23 (In Russ.).
19. Долганова ТИ, Чегуров ОК. Оценка периферической гемодинамики у больных с гонартрозом 2–3 стадии при лечении методикой корригирующей остеотомии в сочетании с артроскопией. *Региональное кровообращение и микроциркуляция*. 2011;3(39):38-43. [Dolganova TI, Chegurov OK. Evaluation of peripheral haemodynamics in patients with grade 2 and 3 gonarthrosis treated by correcting osteotomy combined with arthroscopy. *Regionalnoye krovoobrashenie i mikroциркуляция* = *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2011;3(39):38-43 (In Russ.).]
 20. Brooks M, Revell W. Blood supply of bone: scientific aspects. London; Springer; 1998:359.
 21. Aaron RK, Racine J, Dyke JP. Contribution of circulatory disturbances in subchondral bone to the pathophysiology of osteoarthritis. *Curr Rheumatol*. 2017;19(8):49. doi: 10.1007/s11926-017-0660-x
 22. Aaron RK, Racine JR, Voisin A, Evangelista P, Dyke JP. Subchondral bone circulation in osteoarthritis of the human knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018;26(7):940-944. doi: 10.1016/j.joca.2018.04.003
 23. Imhof H, Breitensteiner M, Kainberger F, Trattnig S. Degenerative joint disease: cartilage or vascular disease? *Skeletal Radiol*. 1997;26(7):398-403. doi: 10.1007/s002560050254
 24. Imhof H, Sulzbacher I, Grampp S, Czerny C, Youssefzadeh S, Kainberger F. Subchondral bone and cartilage disease: a rediscovered functional unit. *Invest Radiol*. 2000;35(10):581-588. doi: 10.1097/00004424-200010000-00004
 25. Watt I. Osteoarthritis revisited – again! *Skeletal Radiol*. 2009;38(5):419-423. doi: 10.1007/s00256-008-0637-y
 26. Wang L, Fritton SP, Weinbaum S, Cowin SC. On adaptation due to venous stasis. *J Biomech*. 2003; 36(10):1439-1451. doi: 10.1016/s0021-9290(03)00241-0
 27. Findlay DM. Vascular pathology and osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(12):1763-1768. doi: 10.1093/rheumatology/kem191
 28. Warren SM, Steinbrech DS, Mehrara BJ, Saadeh PB, Greenwald JA, Spector JA, et al. Hypoxia regulates osteoblast gene expression. *J Surg Res*. 2001;99(1):147-155. doi: 10.1006/jsre.2001.6128
 29. Lahm A, Kreuz PC, Oberst M, Haberstroh J, Uhl M, Maier D. Subchondral and trabecular bone remodeling in canine experimental osteoarthritis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2006;126(9):582-587. doi: 10.1007/s00402-005-0077-2
 30. Насонова ВА. Остеоартроз – проблема полиморбидности. *Consilium Medicum*. 2009;2:5-7. [Osteoarthritis – a problem of polymorbidity. *Consilium Medicum*. 2009;2:5-7 (In Russ.).]
 31. Щеглов ЭА. Эпидемиология остеоартроза и варикозной болезни нижних конечностей в Республике Карелия. *Медицинские науки. Гигиена и организация здравоохранения*. 2013;2(26):132-138. [Shcheglov EA. Lower limbs varicosity and osteoarthritis epidemiology in Karelian republic. *Medicinskie nauki. Gigena i organizatsiya zdavookhranenia* = *Medical Sciences. Hygiene and Healthcare Organization*. 2013;2(26):132-138 (In Russ.).]
 32. Смольнова ТЮ, Савельев СВ, Яковлева НИ, Гришин ВЛ, Барабанов ВМ. Феномен генерализованной цитопении у пациенток с опущением и выпадением внутренних половых органов как фенотипические проявления синдрома дисплазии соединительной ткани на тканевом уровне. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2008;2:44-48. [Smolnova TYu, Savelyev SV, Yakovleva NI, Grishin VL, Barabanov VM. Phenomenon of generalized cytopathia in women with prolapse and loss of internal genitals – as phenotypical sign of the connective tissue dysplasia syndrome at the tissue level. *Medicinsky vestnik Severnogo Kavkaza* = *Medical News of the North Caucasus*. 2008;2:44-48 (In Russ.).]
 33. Зубарева ЕВ, Лесняк ОМ. Влияет ли варикозная болезнь нижних конечностей на проявления остеоартроза коленных суставов? *Лечащий врач*. 2016;12:64-67. [Zubareva EV, Lesnyak OM. Do lower extremity varicose veins influence manifestations of knee osteoarthritis? *Lechaschi Vrach*. 2016;12:64-67 (In Russ.).]
 34. Золотухин ИА. Хронические заболевания вен у женщин: результаты скринингового исследования ДЕВА. *Consilium Medicum*. 2008;(8):128-131. [Zolotukhin IA. Chronic venous diseases in women: results of the VIRGO screening study. *Consilium Medicum*. 2008;8:128-131 (In Russ.).]
 35. Cunes S, Sehim K, Cuneyt K, Gökmen D, Küçükdeveci AA. Is there a relationship between venous insufficiency and knee osteoarthritis? *Turk J Physmed Rehabil*. 2020;66(1):40-46. doi: 10.5606/tftd.2020.5110

Зубарева Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9833-2630>
Гончарова М.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7032-8624>
Максимов Д.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8525-2116>
Лесняк О.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0143-0614>

Перспективы применения танезумаба при хронической боли

А.Е. Каратеев¹, А.М. Ли́ла^{1,2}, Л.И. Алексеева¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

Контакты: Каратеев Андрей Евгеньевич, aekarat@yandex.ru

Contacts: Andrey Karateev, aekarat@yandex.ru

Поступила 01.02.2021
Принята 16.03.2021



Каратеев А.Е. — д.м.н., заведующий лаборатории патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой



Ли́ла А.М. — д.м.н., профессор, директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, заведующий кафедрой ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России



Алексеева Л.И. — д.м.н., заведующая лабораторией остеоартроза ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Проблема хронической скелетно-мышечной боли, определяющей тяжелые страдания и инвалидизацию сотен миллионов жителей нашей планеты, далека от своего решения. Особенно сложным контролем боли представляется у пациентов с тяжелыми формами остеоартрита (ОА) и хронической неспецифической болью в спине (ХНБС). Популярными анальгетиками — нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и опиоидами — демонстрируют при этой патологии умеренную эффективность и высокий риск нежелательных явлений (НЯ). Это заставляет искать новые подходы для анальгетической терапии. Танезумаб — генно-инженерный биологический препарат (моноклональное антитело), специфически блокирующий фактор роста нервов, который играет ключевую роль в развитии хронической боли. Серия исследований II и III фазы показали, что танезумаб при внутривенном или подкожном введении в дозе от 2,5 до 20 мг 1 раз через 8 недель у больных ОА или ХНБС оказывает выраженное и стойкое обезболивающее действие, превосходящее действие плацебо и равное или превосходящее эффект многомесячного ежедневного приема напроксена, целекоксиба, диклофенака, оксикодона и трамадола. Танезумаб может вызывать различные НЯ, прежде всего быстрое прогрессирование ОА (у 2,6–6,0%) и неврологические нарушения (парестезии и гипестезии, у ≈5%). При этом прогрессирование ОА значительно чаще отмечалось при комбинированном использовании танезумаба и НПВП. Тем не менее, учитывая сложную категорию больных, у которых использовался танезумаб (пациенты с болью, рефрактерной к стандартному лечению; пациенты с тяжелыми формами ОА), хороший анальгетический потенциал танезумаба позволяет рассматривать его как перспективное средство для контроля хронической скелетно-мышечной боли, которое будет широко востребовано в реальной клинической практике.

Ключевые слова: хроническая скелетно-мышечная боль, остеоартрит, боль в нижней части спины, танезумаб, эффективность, безопасность

Для цитирования: Каратеев АЕ, Ли́ла АМ, Алексеева ЛИ. Перспективы применения танезумаба при хронической боли. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):192–200.

USE OF TANEZUMAB FOR CHRONIC PAIN TREATMENT

Andrey E. Karateev¹, Aleksander M. Lila^{1,2}, Lyudmila I. Alekseeva¹

The problem of chronic musculoskeletal pain, the cause of severe suffering and disability of hundreds of millions of people on our planet, is far from being solved. Pain control is particularly difficult in patients with severe forms of osteoarthritis (OA) and chronic non-specific low back pain (CLBP). Popular analgesics — nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and opioids, demonstrate moderate effectiveness and a high risk of adverse events (AE). This leads to the search for new approaches for analgesic therapy. Tanezumab is a monoclonal antibody that specifically blocks nerve growth factor, which plays a key role in the development of chronic pain. A series of phase II and III studies showed that tanezumab was administered intravenously or subcutaneously at a dose of 2.5 mg to 20 mg once every 8 weeks. In patients with OA or CLBP, it has a pronounced and persistent analgesic effect that exceeds the effect of placebo, and is equal to or superior to the effect of many months of daily intake of naproxen, celecoxib, diclofenac, oxycodone, and tramadol. Tanezumab may cause various adverse events (AE), most notably rapid progression of OA (in 2.6–6.0%) and neurological disorders (paresthesias and hypesthesias, in ≈5%). At the same time, the progression of OA was significantly more often noted when tanezumab and NSAIDs were used in combination. Nevertheless, taking into account the complex category of patients, in whom tanezumab was used (patients with pain refractory to standard treatment; patients with severe forms of OA), the good analgesic potential of tanezumab allows us to consider it as a promising means for the control of chronic musculoskeletal pain, which will be widely demanded in real clinical practice.

done and tramadol. Tanezumab can cause various AE, primarily rapid progression of OA (in 2.6–6.0%) and neurological disorders (paresthesia and hyposthesia, in ≈5%). At the same time, the progression of OA was significantly more often observed with the combined use of tanezumab and NSAIDs. Nevertheless, taking into account the characteristics of patients who used tanezumab (patients with pain refractory to standard treatment; severe forms of OA), the good analgesic potential of tanezumab allows us to consider it as a promising tool for the control of chronic musculoskeletal pain, which will be widely used in real clinical practice.

Key words: chronic musculoskeletal pain, osteoarthritis, lower back pain, tanezumab, efficacy, safety

For citation: Karateev AE, Lila AM, Alekseeva LI. Use of tanezumab for chronic pain treatment. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):192–200 (In Russ.).

Doi: 10.47360/1995-4484-2021-192-200

Одним из основных направлений развития фармако-терапии в XXI веке стала разработка лекарственных средств, целенаправленно («таргетно») влияющих на молекулярные механизмы патологического процесса. Так, в качестве наиболее эффективного инструмента терапевтического воздействия все большее значение приобретают генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), представляющие собой моноклональные антитела или комбинированные молекулы, которые специфически связывают определенные цитокины, факторы роста, медиаторы или клеточные рецепторы последних, блокируя тем самым участие данных субстанций (нередко играющих ключевую роль) в патогенезе заболевания или клинического синдрома [1–3].

Большие ожидания представителей самых разных медицинских специальностей связаны с созданием ГИБП, способных контролировать хроническую скелетно-мышечную боль [4]. Эта патология представляет собой глобальную медицинскую и социальную проблему – согласно данным популяционных исследований, около 20% жителей Земли постоянно страдают от хронической боли, которая существенно ограничивает их трудоспособность, социальную активность и нередко приводит к инвалидизации [5–7]. При этом широко используемые в настоящее время анальгетики, такие как парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и опиоиды, имеют умеренный терапевтический потенциал и существенные ограничения, связанные с риском нежелательных явлений (НЯ), что не позволяет обеспечить необходимого уровня обезболивания у значительной части больных [5–7].

В первую очередь, это касается пациентов с такими широко распространенными заболеваниями, как остеоартрит (ОА) и хроническая неспецифическая боль в спине (ХНБС), составляющих подавляющее большинство лиц, страдающих хронической скелетно-мышечной болью. Так, по данным многолетнего когортного исследования «Osteoarthritis Initiative», 24,7% лиц с этим заболеванием имеют «продвинутой» рентгенологическую стадию (3–4-я стадия по Kellgren – Lawrence) [8]. У 23% больных ОА, несмотря на лечение, отмечается неблагоприятная «траектория» болезни с постоянным сохранением умеренной или выраженной боли [9]. Близкие данные в отношении «траектории» ХНБС были показаны в работе A. Kongsted и соавт. [10], которые провели анализ особенностей течения этого заболевания по данным 9 исследований. Длительная персистенция умеренной или выраженной боли отмечалась в 17–42% случаев. Весьма наглядным представляется исследование R. Deo и соавт. [11], наблюдавших в течение 12 месяцев когорту из 3929 пациентов старше 65 лет с болью в спине. В течение года наблюдения у 51% пациентов отмечалось сохранение умеренной/выраженной боли или ее усиление.

Согласно данным метаанализа серии исследований, НПВП и опиоиды имеют умеренную эффективность при хронической боли, связанной с ОА и НБС

[12–14]. В качестве примера можно привести работу S. Taylor и соавт. [15], которые проанализировали результаты применения НПВП у 713 больных ОА из Германии, Испании и Англии. Среди пациентов с тяжелыми формами этого заболевания 60% были не удовлетворены результатом обезболивания. Еще более серьезные данные приводят V. Rayne и соавт. [16], которые оценили удовлетворенность лечением пациентов со скелетно-мышечной болью по данным метаанализа 23 исследований. Было показано, что не удовлетворены результатами анальгетической терапии 79% больных.

Следует также учитывать достаточно высокий риск развития НЯ – прежде всего, со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек – при использовании НПВП, что делает проблематичным их применение у пациентов старших возрастных групп, многие из которых имеют серьезные коморбидные заболевания [17].

Большое число пациентов, нуждающихся в эффективном контроле скелетно-мышечной боли, а также недостатки «традиционной» анальгетической терапии, определяют необходимость внедрения в практику принципиально новых обезболивающих препаратов. Таким препаратом является танезумаб – первый ГИБП, специально созданный для лечения хронической боли при заболеваниях суставов и позвоночника, представляющий собой ингибитор фактора роста нервов (ФРН).

Фактор роста нервов и хроническая боль

ФРН – небольшой (26 kDa) регуляторный белок, который синтезируется нейронами и многими клетками нейронального окружения – кератиноцитами, фибробластами, гладкомышечными клетками, шванновскими клетками, а также тучными клетками и макрофагами. Эта субстанция была выделена в 1956 г. R. Levi-Montalcini и S. Cohen, получившими за это открытие в 1986 г. Нобелевскую премию. ФРН относится к семейству нейротрофических факторов, к которому также принадлежат нейротрофический фактор головного мозга (НФГМ), нейротрофин-3 и нейротрофин 4/5. Основным физиологическими эффектами ФРН являются поддержка регенерации и пролиферации нервных клеток, стимуляция роста и «ветвления» (спрутинг) аксонов. В то же время ФРН обладает плюрипотентным действием – он поддерживает регенераторный и пролиферативный β-клеток поджелудочной железы, участвует в регуляции работы эндокринной системы и иммунных процессах (в т.ч. в формировании Т-клеточного иммунитета), а также стимулирует овуляцию [18–20]. Интересным фактом является значительное повышение плазменной концентрации ФРН в период влюбленности, что позволяет рассматривать его как своеобразный биологический маркер романтических чувств [21].

ФРН синтезируется в виде про-ФРН, комплекса из трех субъединиц (α-, β- и γ-ФРН), и подвергается

посттрансляционной трансформации с высвобождением активного компонента — ФРН-β. Рецепторы к ФРН, помимо нейронов, широко представлены на многих иммуннокомпетентных, эндокринных и стромальных клетках человеческого организма. Известны два основных рецептора ФРН — тропомиозин-рецепторная киназа A (TrkA) и низкоаффинный рецептор LNGFR/p75NTR [18, 19, 22].

ФРН является мощным фактором гипералгезии и стимулятором нейропластических изменений. Данные эффекты в большей степени связываются с рецептором TrkA, причем его взаимодействие с ФРН может как реализовываться очень быстро (в течение нескольких минут) после непосредственного контакта на клеточной мембране — например, обеспечивая открытие ряда лиганд-зависимых трансмембранных каналов, так и быть отдаленным по времени (часы и дни). Во втором случае комплекс ФРН-TrkA подвергается инфлюксу и затем, благодаря ретроградному внутриаксональному току цитоплазмы, способен перемещаться к ядру нейрона и активировать экспрессию ряда генов, ответственных за синтез цитокинов, нейромедиаторов, рецепторов и компонентов клеточных каналов. Описаны три основных внутриклеточных сигнальных пути, инициируемых после взаимодействия ФРН и TrkA — фосфолипазный C-γ (PLCγ), ассоциированный с митоген-активированной протеинкиназой (МАРК)/Erk и ассоциированный с фосфоинозитид 3-киназой (PI3K) [18, 19, 22].

ФРН воздействует на периферические болевые рецепторы, повышая их сенситизацию и значительно снижая болевой порог. Этот эффект особенно выражен на фоне воспалительной реакции, сопровождающейся активацией и хемотаксисом в область повреждения макрофагов, мастоцитов и других клеток лимфогистиоцитарного ряда. При этом ФРН может оказывать непосредственное воздействие на ноцицепторы через TrkA, активируя трансмембранные каналы — транзитный рецепторный потенциал-зависимый ваннилоидный (TRPV1), связанный с P2X3 (пуриновым) рецептором, тетрадоксин-устойчивый натриевый, а также кальциевые каналы, связанные с N-метил-D-аспартат (глутаматным) рецептором, — и, напротив, снижая активность калиевых каналов. Это приводит к изменению трансмембранного потенциала и повышению возбудимости нервных окончаний. С другой стороны, ФРН может опосредованно влиять на ноцицепторы, активируя клетки воспалительного ответа и усиливая синтез многих медиаторов боли и воспаления — простагландинов, лейкотриенов, брадикинина, гистамина, субстанции P, и др. [18, 19, 22]

ФРН принимает активное участие в развитии центральной сенситизации — клинического феномена,

играющего важнейшую роль в формировании хронической скелетно-мышечной боли. Биологической основой центральной сенситизации являются обратимые изменения мембраны нейронов на уровне синапсов задних рогов спинного мозга (нейропластические процессы), что сопровождается стойким снижением болевого порога, гипералгезией и аллодинией. Эти эффекты связаны с «медленным» ответом нейронов на взаимодействие ФРН с рецепторами TrkA и LNGFR/p75NTR, в результате которого усиливается синтез потенциал-, кислотно- и лиганд-зависимых натриевых и кальциевых каналов, ряда клеточных рецепторов (NMDA, P2X3, NK-1 и др.) и медиаторов, таких как НФГМ, кальцитонин-ген родственный пептид (КГРП), субстанция P [18, 19, 22] (табл. 1).

Таким образом, ФРН представляется весьма перспективной «мишенью» для фармакологического воздействия у пациентов, страдающих хронической болью.

Танезумаб: механизм действия и фармакологические свойства

Первая молекула ГИБП, способная связывать ФРН в плазме крови (RN624), была создана в 2006 г. исследовательской фирмой Rinat Neuroscience Corporation и передана фармакологической компании Pfizer под названием «танезумаб». Этот препарат представляет собой гуманизированное химерное моноклональное антитело (IgG) с молярной массой 145,4 kg/mol, фиксирующее ФРН с высокой специфичностью и аффинностью: период полужизни комплекса танезумаб — ФРН составляет >100 ч. [23, 24].

Элиминация ГИБП зависит от активности ретикулоэндотелиальной системы, клетки которой захватывают и разрушают как свободные молекулы препарата, так и комплексы с субстанциями — «мишенями». Хотя имеются определенные индивидуальные колебания катаболизма танезумаба, в целом его элиминация приближается к линейной. У подавляющего большинства людей, получавших танезумаб, период его полураспада составлял около 21 дня. Это позволило рекомендовать его введение 1 раз в 8 недель в фиксированной дозе от 2,5 до 20 мг [23, 24].

Первая лекарственная форма танезумаба представляла раствор для внутривенного (в/в) введения. Именно с в/в использованием танезумаба связан основной опыт его клинического использования (большая часть исследований II—III фазы). Однако в настоящее время создана новая лекарственная форма, более удобная для потребителей и предназначенная для подкожного (п/к) введения. При этом кратность использования остается прежней — 1 инъекция через 8 недель [23, 24].

Таблица 1. Быстрые и медленные эффекты ФРН, связанные с ноцицептивной системой (адаптировано из статьи P. Barker и соавт. [18])

Время развития	Взаимодействие с рецептором	Биологические эффекты
Быстрое (в течение нескольких минут)	TrkA (на поверхности мембраны клетки)	• повышение активности TRPV1-каналов; • повышение активности P2X-каналов; • повышение активности тетрадоксин-устойчивых Na⁺-каналов; • повышение активности Ca²⁺-каналов; • активация NMDA-рецепторов; • снижение активности K⁺-каналов
Медленное (часы и дни)	TrkA (ретроградное перемещение в цитолемме), LNGFR/p75NTR, взаимодействие про-ФРН и LNGFR/p75NTR	• увеличение синтеза трансмембранных каналов: NaV1.8, потенциал-зависимых Ca²⁺, ASIC1 а и ASIC3; • увеличение синтеза рецепторов NMDA, TRPV1, P2X3, BK2, NK-1 и -2, и др.; • гиперпродукция субстанции P, КГРП, НФГМ

Клинический опыт использования танезумаба при остеоартрите

Большая часть исследований танезумаба посвящена оценке его эффективности при ОА коленного сустава (КС) и тазобедренного сустава (ТБС). В 2019 г. L. Tive и соавт. [25] представили анализ 8 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) продолжительностью от 16 до 56 недель, в которых новый препарат в дозе 2,5, 5 и 10 мг сравнивался с плацебо и тремя НПВП – цефекоксибом, напроксеном и диклофенаком (всего 7491 больной). Критерием отбора являлось наличие умеренной/выраженной боли (>4 баллов по 11-балльной числовой рейтинговой шкале (ЧРШ)) и достоверный в соответствии с критериями ACR диагноз ОА КС или ОА ТБС. Большинство пациентов – от 60,6 до 77,1% – составляли женщины, при этом средний возраст превышал 60 лет. В 7 РКИ танезумаб использовался в/в, в одном – п/к. Основными критериями оценки была динамика индекса WOMAC и общей оценки состояния (ООС) пациента (шкала от 1 («очень хорошо») до 5 («очень плохо»)).

Согласно полученным данным, танезумаб во всех дозировках статистически значимо превосходил по своей эффективности плацебо, а в дозах 5 и 10 мг – напроксен в дозе 1000 мг/сут. (рис. 1). Применение танезумаба оказалось эффективным у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2), исходно выраженной болью (>7 баллов по ЧРШ) и у лиц старше 65 лет. Эффективность танезумаба в дозах 5 и 10 мг была примерно одинакова и статистически незначимо выше в сравнении с дозой 2,5 мг [25].

В качестве иллюстрации сравнения танезумаба и плацебо можно привести 32-недельное РКИ, выполненное М. Brown и соавт. [26]. В ходе этой работы 640 больных ОА ТБС получали танезумаб в дозах 2,5, 5 и 10 мг или плацебо в/в через 8 недель. Через 16 недель динамика индекса WOMAC (боль) составила –2,9, –3,31, –3,37 и –1,62 соответственно. Отличия между всеми дозировками танезумаба и плацебо были статистически значимыми ($p<0,001$) и статистически не различались между собой.

Танезумаб продемонстрировал свое преимущество и по сравнению с другими анальгетиками. Так, в ряде исследований эффективность монотерапии танезумабом

сопоставлялась с лечебным действием монотерапии НПВП и комбинацией танезумаба и НПВП. Самым масштабным исследованием ($n=2700$) в этом направлении стало 16-недельное РКИ, проведенное Т. Schnitzer и соавт. [27]. Авторы сравнили действие танезумаба, применяемого в/в в дозах 5 и 10 мг 1 раз в 4 недели в качестве монотерапии, с комбинацией танезумаба в дозе 10 мг с напроксеном в дозе 1000 мг или цефекоксибом в дозе 200 мг, а также с монотерапией этими НПВП. Согласно полученным данным, танезумаб в обеих дозировках был статистически значимо эффективнее, чем НПВП, при этом комбинированная терапия обеспечивала более высокий обезболивающий эффект. Статистически значимых различий между комбинированной терапией и монотерапией танезумабом по снижению боли и улучшению функции отмечено не было (рис. 2).

Наглядным примером преимущества комбинированной терапии стала работа А. Balanescu и соавт. [28]. В ходе 16-недельного РКИ эти авторы сравнили эффект ингибитора ФНР в дозах 2,5, 5 и 10 мг в комбинации с диклофенаком в дозе 150 мг/сутки и монотерапией диклофенаком у 604 больных ОА КС и ОА ТБС. В конце периода наблюдения динамика индекса WOMAC (боль) составила –2,09, –2,19, –2,25 и –1,68 соответственно. Все дозировки танезумаба в сочетании с диклофенаком оказались статистически значимо более эффективны, чем диклофенак ($p<0,05$). Столь же статистически значимым было отличие по динамике индекса WOMAC (функция) и ООС.

Интересным представляется работа Е. Spierings и соавт. [29], которые сравнили терапевтический потенциал танезумаба в дозах 5 и 10 мг в/в через 8 недель, плацебо и наркотического анальгетика оксикодона в дозе 10–40 мг 2 раза в день. Через 16 недель динамика индекса WOMAC (боль) составила –3,58, –3,58, –2,62 и –2,59. Обе дозировки танезумаба были статистически значимо эффективнее, чем плацебо ($p<0,001$) и оксикодон ($p=0,018$). Любопытно отметить, что результат применения опиоидного анальгетика в этом исследовании не отличался (был даже несколько ниже) от результата применения плацебо.

Одно из последних РКИ танезумаба при ОА, выполненное F. Berenbaum и соавт. [30], было опубликовано

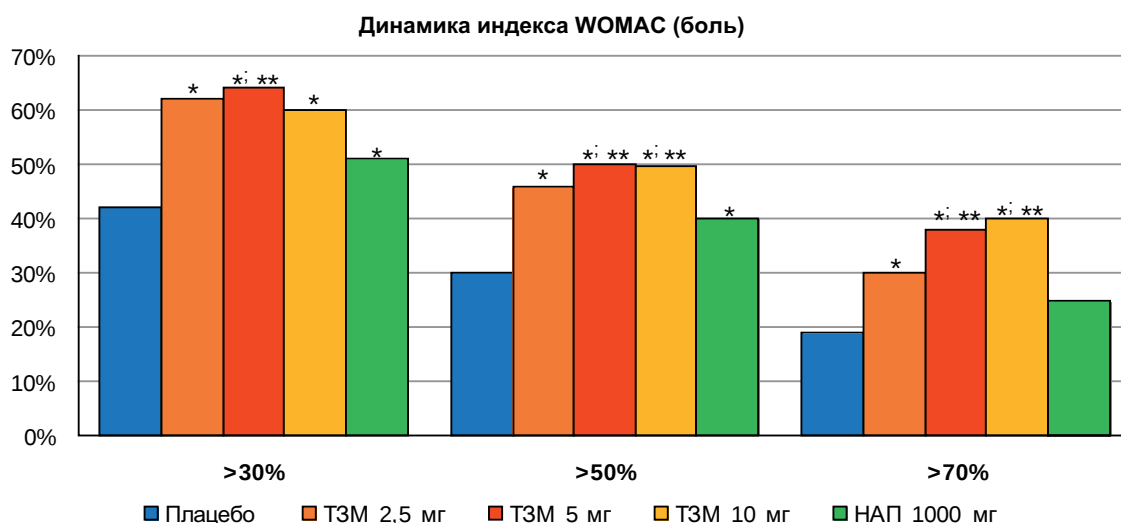


Рис. 1. Эффективность танезумаба при ОА: метаанализ 4 РКИ (адаптировано из статьи L. Tive и соавт. [25]): ТЗМ – танезумаб; НАП – напроксен; * – $p<0,05$ в сравнении с плацебо; ** – $p<0,05$ в сравнении с напроксеном

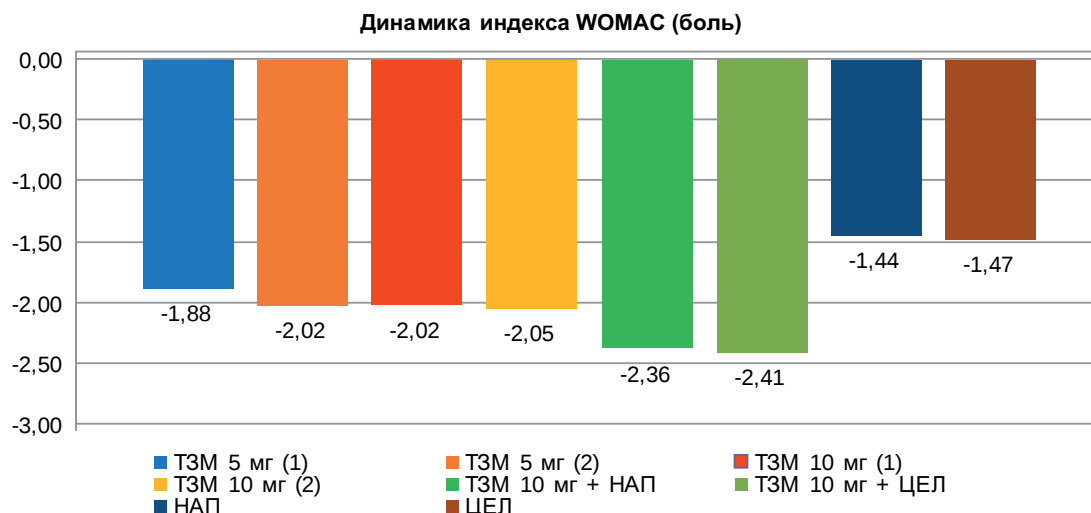


Рис. 2. Сравнение эффективности танезумаба в дозах 5 мг (ТЗМ 5 мг) и 10 мг (ТЗМ 10 мг) и НПВП (НАП, ЦЕЛ) при ОА (n=2700; адаптировано из статьи T. Schnitzer и соавт. [27])

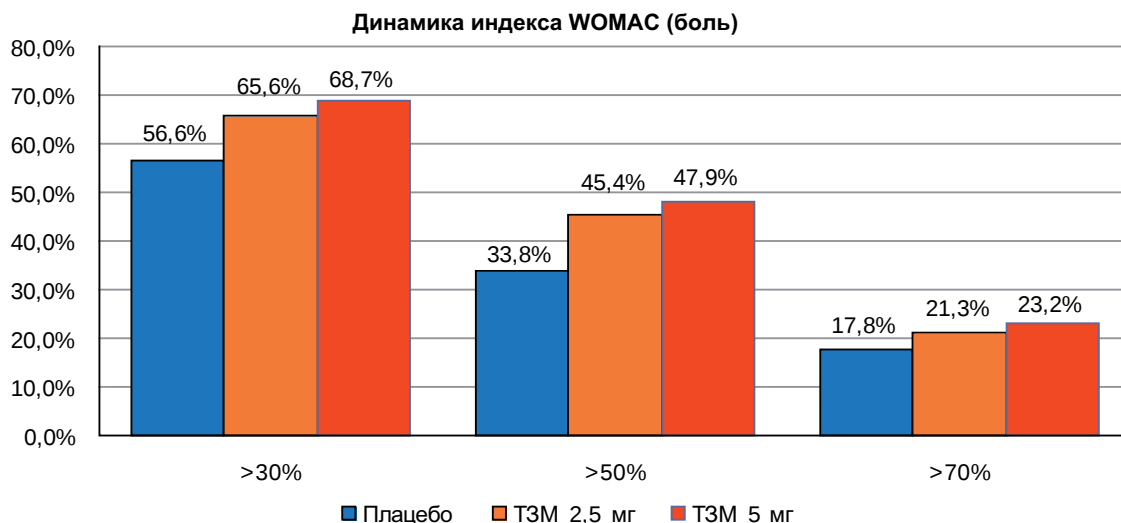


Рис. 3. Эффективность п/к инъекции танезумаба при ОА КС и ОА ТБС (n=847; адаптировано из статьи F. Berenbaum и соавт. [30])

в 2020 г. Это 20-недельное сравнение танезумаба в дозах 2,5 и 5 мг п/к через 8 недель и плацебо у 849 больных ОА КС и ОА ТБС. Эффективность ингибитора ФРН была статистически значимо выше в обеих дозировках, чем в группе контроля, по динамике индексов WOMAC (боль) и WOMAC (функция) (рис. 3).

Клинический опыт использования танезумаба при ХНБС

Танезумаб прошел серьезную проверку в качестве средства для контроля ХНБС. Было проведено 4 РКИ, в которых танезумаб в различной дозировке сравнивался при ХНБС с плацебо, НПВП (напроксен) и опиоидными анальгетиками. Основными критериями оценки результата лечения в этих исследованиях была динамика боли в спине и функционального индекса Роланда – Морриса.

N. Katz и соавт. [31] сравнили эффект однократной в/в инфузии танезумаба в дозе 200 µg/kg, в/в введения плацебо и постоянного приема напроксена в дозе 1000 мг/сут у 206 пациентов с ХНБС. Через 6 недель число больных

с улучшением на $\geq 30\%$ и $\geq 50\%$ от исходного уровня было статистически значимо выше в группе танезумаба – в сравнении как с плацебо, так и с напроксеном ($p < 0,05$).

A. Kivitz и соавт. [32] провели масштабное исследование, сравнив результат в/в введения танезумаба в дозах 5, 10 мг или 20 мг 1 раз в 8 недель с плацебо и напроксеном у 1347 пациентов с ХНБС. К 16-й неделе терапии число больных с улучшением $\geq 30\%$ от исходного уровня составило 35,8, 41,7, 46,4, 35,8 и 37,6% соответственно. Статистически значимое отличие от плацебо было показано для всех дозировок танезумаба, от напроксена – лишь для дозы 20 мг. Общее число «ответчиков» на лечение (комpositный индекс, включающий улучшение $\geq 30\%$ в отношении боли и общей оценки состояния, а также как минимум отсутствие ухудшения по индексу Роланда – Морриса) составило 22,4, 30,5, 30,2, 19,1 и 21,1% соответственно и было статистически значимо выше при использовании танезумаба в дозах 10 и 20 мг в сравнении с плацебо и напроксеном.

J. Gimbel и соавт. [33] провели 6-месячное РКИ эффективности танезумаба в дозах 10 и 20 мг у 448 пациентов

Динамика боли в спине через 16 недель
(число пациентов с уменьшением боли $\geq 30\%$)

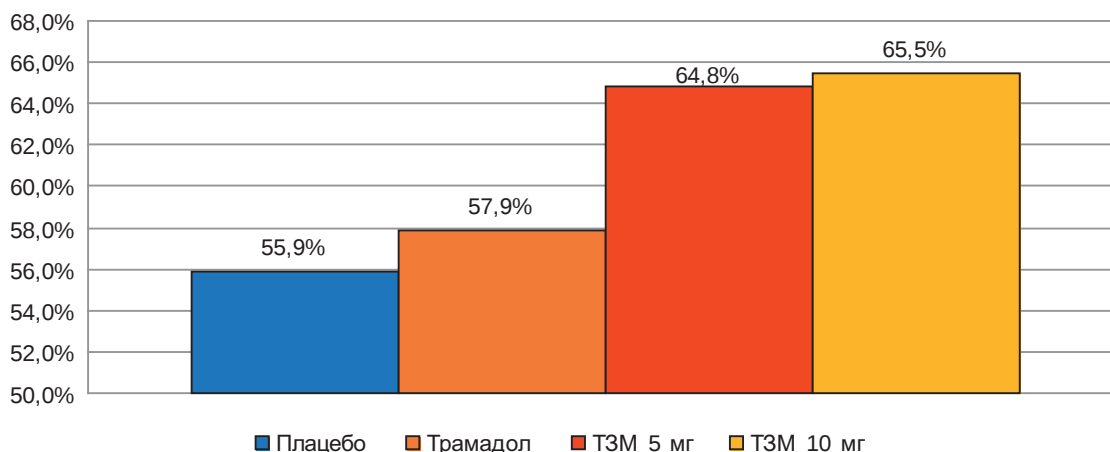


Рис. 4. Эффективность п/к инъекции танезумаба при ХНБС ($n=1832$; адаптировано из статьи J. Markman и соавт. [34])

с ХНБС. Интересно отметить, что первые три введения препарата проводились в/в, последующие — п/к. В ходе исследования был показан хороший контроль боли и улучшение функционального состояния у большинства пациентов.

Недавно J. Markman и соавт. [34] представили данные масштабного РКИ, в котором эффективность п/к инъекций танезумаба в дозах 5 и 10 мг 1 раз в 8 недель сравнивалась с эффективностью терапии плацебо и трамаолом в дозах 100–300 мг/сут у 1832 пациентов с ХНБС. В исследование включались пациенты с хронической болью (≥ 3 месяцев), выраженными болевыми ощущениями (≥ 5 баллов по 11-балльной ЧРШ) и неэффективностью предшествующей анальгетической терапии. Так, на момент включения в исследование парацетамол или безрецептурные НПВП принимали 91,7%, рецептурные НПВП — 85,5%, опиоиды — 70,2% пациентов.

Первая часть исследования (плацебо-контролируемая) продолжалась 16 недель, затем проводилась пролонгация (только для группы активной терапии) до 56 недель. При оценке результатов через 16 недель число пациентов с уменьшением боли в спине $\geq 30\%$ от исходного уровня было статистически значимо выше на обеих дозах танезумаба, чем при использовании плацебо и трамадола (рис. 4). Число больных с уменьшением боли $\geq 50\%$ от исходного уровня было статистически значимо выше при использовании танезумаба в дозе 10 мг ($p=0,01$), но не танезумаба в дозе 5 мг ($p=0,085$). Динамика индекса Роланда — Морриса через 16 недель была статистически значимо выше в группах танезумаба в дозах 10 и 5 мг, чем в группах сравнения: различие составило $-1,72$ ($p=0,0002$) и $-1,32$ ($p=0,0035$) для группы с использованием плацебо и $-1,48$ ($p=0,0004$) и $-1,06$ ($p=0,011$) для группы с использованием трамадола [34].

В конце наблюдательного периода исследования эффективность танезумаба в обеих дозировках была статистически незначимо выше, чем эффективность трамадола — отличия в значениях индекса Роланда — Морриса составило $-0,83$ ($p=0,109$) и $-0,84$ ($p=0,398$). Тем не менее, важно отметить, что введение ингибитора ФРН 1 раз в 8 недель давало такой же (и даже несколько больший) эффект, как постоянный ежедневный прием достаточно высоких доз трамадола [34].

Безопасность танезумаба

Применение ингибиторов ФРН сопровождается рядом нежелательных явлений, наиболее характерными и частыми среди которых являются остеодеструктивные и неврологические осложнения [23, 24].

Причина развития неврологических осложнений (парестезии и гипостезии) при использовании танезумаба достаточно очевидна. Как было отмечено выше, ФРН является важным нейротрофическим фактором, поддерживающим жизнедеятельность и рост нейронов, поэтому его блокада может приводить к апоптозу нервных окончаний и нарушениям функции соматосенсорной системы. Вероятность развития данной НЯ повышалась на фоне биомеханических расстройств и уже имеющихся неврологических нарушений у пациентов с ОА КС и ОА ТБС, а также с ХНБС. Тем не менее, по данным серии РКИ, частота парестезий и гипостезии при использовании танезумаба не превышает 5%, не представляет угрозы жизни пациентов и достаточно редко становится причиной прерывания терапии [23, 24]. Так, в цитированном выше метаанализе 8 РКИ L. Tive и соавт. [25] на фоне приема танезумаба (все дозы и все комбинации) и плацебо частота аллодинии составила 0,4% и 0%, ощущения жжения — 1,1% и 0,1%, снижения вибрационной чувствительности — 0,6% и 0,4%, демиелинизирующей полинейропатии — 0,1% и 0%, парестезий — 5,8% и 1,7%, полинейропатии — 0,1% и 0,1%, дизестезии — 0,5% и 0,4%, гиперстезии — 0,8% и 0,1%, гипостезии — 3,7% и 0,9%, периферической невропатии (в основном синдром запястного канала) — 0,8 и 0%. Симптомы, которые могут указывать на нарушения функции автономной (регулирующей работу внутренних органов) вегетативной нервной системы, отмечались с примерно одинаковой частотой при использовании плацебо, монотерапии танезумабом и комбинации танезумаба с НПВП — в 4,3, 4,8 и 5,2% случаев соответственно.

Гораздо большее беспокойство вызывают остеодеструктивные осложнения, основным проявлением которых является быстро прогрессирующий ОА (БПОА), характеризующийся быстрым сужением суставной щели (по данным рентгенографии, >1 мм за год), выраженной болью и тяжелыми нарушениями функции сустава. С применением танезумаба также связывали возможность развития

асептического остеонекроза (АОН), однако в настоящее время представление о реальной частоте данного осложнения при использовании ингибитора ФРН полностью пересмотрено. Остеодеструктивные осложнения нередко определяют необходимость хирургического лечения — тотального эндопротезирования пораженных суставов (ТЭС) [23, 24, 35].

Причина развития данных НЯ на фоне лечения танезумабом до настоящего времени является предметом дискуссии. Так, высказывалось мнение о том, что остеодеструктивные осложнения могут быть связаны со значительным уменьшением боли, которое приводит к повышению двигательной активности пациента и нарастанию нагрузок на пораженные суставы. Следует принять во внимание, что большинство участников исследований танезумаба уже имели «продвинутые» стадии ОА. Однако в контрольных группах, где использовались НПВП и опиоиды, также отмечался существенный (хотя и меньший, чем при использовании танезумаба) анальгетический эффект, частота БПОА и ТЭС была относительно низкой. Более вероятно, что блокада ФРН нарушает нервную регуляцию сустава, что способствует трофическим расстройствам и развитию изменений по типу нейроостеоартропатии Шарко. Кроме этого, предполагается значительная роль ФРН в процессах ремоделирования хрящевой и костной ткани. Активации рецептора ТгкА повышает синтез циклооксигеназы и ускоряет продукцию простагландинов (ПГ) и простаглицлина (ПЦ) — важных факторов контроля пролиферации клеток и поддержания эффективной микроциркуляции. Блокада этого механизма под влиянием танезумаба может снижать репаративный потенциал ткани сустава и способствовать его разрушению под воздействием механического стресса и персистирующего катаболического воспаления. На роль снижения концентрации ПГ и ПЦ в ткани сустава как важного патогенетического момента развития БПОА указывает тот факт, что данные осложнения гораздо чаще развиваются при использовании танезумаба в комбинации с НПВП (препараты, подавляющие синтез ПГ и ПЦ), чем при монотерапии танезумабом [23, 24, 35].

Согласно метаанализу L. Tive и соавт. [25], частота осложнений, связанных с прогрессированием ОА, составила при использовании плацебо 1,7%, при монотерапии танезумабом (все дозировки) — 2,8%, при комбинации танезумаба и НПВП (все дозировки и сочетания) — 6,1%.

Характер остеодеструктивных осложнений танезумаба был всесторонне изучен в работе M. Hochberg и соавт. [35], представивших специальную комиссию (включавшую ревматологов, хирургов-ортопедов и патологоанатомов), созданную для анализа данной проблемы. Так, авторы провели анализ всех исследований танезумаба II и III фазы, выполненных к 2016 г. (суммарно около 11 тыс. больных), и выявили 87 случаев, представленных как «асептический остеонекроз», и 299 случаев ТЭС, не связанных с АОН. Тщательное изучение всех случаев «асептического остеонекроза» комиссией позволило заключить, что объективно аваскулярный асептический некроз был причиной данного осложнения лишь у 2 пациентов, во всех остальных случаях характер осложнений был пересмотрен — в основном в пользу БПОА (58,6%).

Среди 299 больных, перенесших ТЭС, операция на одном суставе проводилась у 256 (85,6%): у 159 был прооперирован КС, у 91 — ТБС, у 5 — плечевой сустав, у 1 — лучезапястный сустав. У 43 (14,4%) больных было проведено эндопротезирование двух суставов — суммарно 71 КС,

14 ТБС и 1 плечевой сустав. Следует отметить, что у больных, которым была проведена ТЭС, исходно грация рентгенологических изменений по Kellgren — Lawrence (K-L) ≥ 3 была отмечена в 81,0% случаев, а у пациентов, которым ТЭС не проводилась — в 57,8% [35].

Последние данные по безопасности танезумаба были представлены в двух исследованиях этого препарата, результаты которых были опубликованы в 2020 г. Так, в РКИ F. Berenbaum и соавт. [30] частота остеодеструктивных осложнений (при наблюдении до 48 недель) составила у лиц, получавших танезумаб в дозе 5 мг, 3,2% (2,8% — БПОА, 0,4% — АОН); танезумаб в дозе 2,5 мг — 1,4% (БПОА), плацебо — ни одного случая. Любопытно, что частота ТЭС практически не различалась на фоне приема плацебо и танезумаба и составила 6,7, 7,8 и 7,0% соответственно. Следует отметить, что большинство больных ОА, включенных в исследование, исходно имели поздние стадии заболевания (3–4-я стадия по K-L у 77–80%).

На фоне использования плацебо, танезумаба в дозах 2,5 и 5 мг парестезии и гипостезии были отмечены у 2,1 и 0,7%, 2,1 и 2,5%, 4,2 и 2,5% соответственно.

В РКИ J. Markman и соавт. [34] среди пациентов с ХНБС остеодеструктивные осложнения (при наблюдении до 80 недель) были зафиксированы у 1,8% лиц, получавших танезумаб в дозе 5 мг (БПОА), 3,4% — у получавших танезумаб в дозе 10 мг (2,6% — БПОА, 0,8% — субхондральные переломы), 0,7% — у получавших трамадол (БПОА), и ни одного эпизода осложнений не отмечено при применении плацебо. Всего 7 больных перенесли в этот период ТЭС (КС — 4, ТБС — 1, плечевой сустав — 2), причем все случаи были в группе танезумаба в дозе 10 мг.

При наблюдении до 56 недель на фоне использования танезумаба в дозах 5 и 10 мг и трамадола парестезии и гипостезии были отмечены у 2,6 и 3,0%, 4,2 и 3,8%, 2,3 и 1,2% пациентов соответственно. В группе плацебо (наблюдение до 16 недель) парестезии были отмечены у 1% больных.

Ни в одном из РКИ, обзоров и метаанализов, в которых оценивалась безопасность танезумаба, не было отмечено более высокой частоты НЯ со стороны ЖКТ и ССС в сравнении с плацебо и активным контролем. Данные осложнения отмечались крайне редко, несмотря на то, что исследуемые группы включали пациентов пожилого возраста с множественной коморбидной патологией.

Заключение

Танезумаб представляет собой абсолютно новое лекарственное средство для контроля хронической скелетно-мышечной боли с механизмом действия, отличным от всех используемых в клинической практике анальгетиков. Это ГИБП, специфически блокирующий ФРН — нейротрофин, играющий ключевую роль в развитии периферической гипералгезии и центральной сенситизации. Большое число масштабных исследований, проведенных с соблюдением всех положений доказательной медицины, показали преимущество использования при ОА и ХНБС танезумаба в дозах от 2,5 до 20 мг в сравнении с плацебо. Танезумаб не уступает или превосходит по эффективности НПВП (напроксен, целекоксиб, диклофенак), оксикодон и трамадол. При этом речь идет о сравнении лечебного действия в/в или п/к инъекций танезумаба, которые проводятся 1 раз в 8 недель, и постоянного ежедневного приема НПВП или опиоидов в средних и высоких терапевтических дозах.

Важным преимуществом танезумаба является отсутствие прямого действия на циклооксигеназу-1 и -2, а также на опиоидную систему, что минимизирует возможный риск развития осложнений со стороны ЖКТ, ССС, почек и дыхательной системы, характерных для НПВП и опиоидных анальгетиков, и позволяет использовать новый препарат у пациентов с коморбидной патологией.

Применение танезумаба может приводить к неврологическим осложнениям, таким как парестезии и гипестезия. Однако эти НЯ в подавляющем большинстве случаев носят умеренный преходящий характер и не угрожают жизни. Более серьезной проблемой танезумаба оказалось ускорение прогрессирования ОА, которое может сопровождаться выраженной болью и значительными функциональными нарушениями, требующими проведения ТЭС. Это осложнение носило дозозависимый характер и значительно чаще возникало на фоне комбинированного использования танезумаба и НПВП.

С другой стороны, следует учесть, что большинство пациентов с ОА, принимавших участие в исследованиях

танезумаба, имели выраженные изменения суставов, стойкие нарушения функции и интенсивную боль, рефрактерную к другим видам терапии. По сути многие из этих пациентов были кандидатами для хирургического лечения уже в ближайшие месяцы. Представляется, что хороший анальгетический эффект танезумаба и улучшение качества жизни, которых можно добиться с помощью танезумаба у данной категории пациентов, во многом «перевешивают» риск возможных осложнений.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ. Достижения ревматологии в XXI в. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):133-140. [Nasonov EL. The achievements of the rheumatology in the XXI century. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):133-140 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-133-140
2. Morel J, Mulleman D. Rheumatology, the multitude of options. *Med Sci (Paris)*. 2019;35(12):1029-1033. doi: 10.1051/medsci/2019204
3. Paci A, Desnoyer A, Delahousse J, Blondel L, Maritaz C, Chaput N, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of therapeutic monoclonal antibodies used in oncology. Part 1: Monoclonal antibodies, antibody-drug conjugates and bispecific T-cell engagers. *Eur J Cancer*. 2020;128:107-118. doi: 10.1016/j.ejca.2020.01.005
4. Jiang BC, Liu T, Gao YJ. Chemokines in chronic pain: cellular and molecular mechanisms and therapeutic potential. *Pharmacol Ther*. 2020;212:107581. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107581
5. Borenstein DG, Hasset AL, Pissetsky D. Pain management in rheumatology research, training, and practice. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;107(5):2-7. Pak DJ, Yong RJ, Kaye AD, Urman RD. Chronification of pain: Mechanisms, current understanding, and clinical implications. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22(2):9. doi: 10.1007/s11916-018-0666-8
6. Finnerup NB. Nonnarcotic methods of pain management. *N Engl J Med*. 2019;380(25):2440-2448. doi: 10.1056/NEJMr1807061
7. Törmälehto S, Aarnio E, Mononen ME, Arokoski JPA, Korhonen RK, Martikainen JA. Eight-year trajectories of changes in health-related quality of life in knee osteoarthritis: Data from the Osteoarthritis Initiative (OAI). *PLoS ONE*. 2019;14(7):e0219902. doi: 10.1371/journal.pone.0219902
8. Collins JE, Katz JN, Dervan EE, Losina E. Trajectories and risk profiles of pain in persons with radiographic, symptomatic knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(5):622-630. doi: 10.1016/j.joca.2014.03.009
9. Kongsted A, Kent P, Axen I, Downie AS, Dunn KM. What have we learned from ten years of trajectory research in low back pain? *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:220. doi: 10.1186/s12891-016-1071-2
10. Deyo RA, Bryan M, Comstock BA, Turner JA, Heagerty P, Friedly J, et al. Trajectories of symptoms and function in older adults with low back disorders. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015;40(17):1352-1362. doi: 10.1097/BRS.0000000000000975
11. Gregori D, Giacobelli G, Minto C, Barbetta B, Gualtieri F, Azzolina D, et al. Association of pharmacological treatments with long-term pain control in patients with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;320(24):2564-2579. doi: 10.1001/jama.2018.19319
12. Enthoven WT, Roelofs PD, Deyo RA, van Tulder MW, Koes BW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD012087. doi: 10.1002/14651858.CD012087
13. Busse JW, Wang L, Kamaleldin M, Craigie S, Riva JJ, Montoya L, et al. Opioids for chronic noncancer pain: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;320(23):2448-2460. doi: 10.1001/jama.2018.18472
14. Taylor S, Everett S, Taylor T, Watson DJ, Taylor-Stokes G. A measure of treatment response: patient and physician satisfaction with traditional NSAIDs for osteoarthritis control. *Open Access Rheumatol*. 2013;5:69-76. doi: 10.2147/OARRR.S41940
15. Payne VL, Singh H, Meyer AN, Levy L, Harrison D, Graber ML. Patient-initiated second opinions: systematic review of characteristics and impact on diagnosis, treatment, and satisfaction. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(5):687-696. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.02.015
16. Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, Herrero-Beaumont G, Bruyère O, Rannou F, et al. Safety of oral non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: What does the literature say? *Drugs Aging*. 2019;36(Suppl 1):15-24. doi: 10.1007/s40266-019-00660-1
17. Barker PA, Mantyh P, Arendt-Nielsen L, Viktrup L, Tive L. Nerve growth factor signaling and its contribution to pain. *J Pain Res*. 2020;13:1223-1241. doi: 10.2147/JPR.S247472
18. Mai L, Huang F, Zhu X, He H, Fan W. Role of nerve growth factor in orofacial pain. *J Pain Res*. 2020;13:1875-1882. doi: 10.2147/JPR.S250030
19. Thoenen H, Bandtlow C, Heumann R, Lindholm D, Meyer M, Rohrer H. Nerve growth factor: cellular localization and regulation of synthesis. *Cell Mol Neurobiol*. 1988;8(1):35-40. doi: 10.1007/BF00712909
20. Emanuele E. NGF and romantic love. *Arch Ital Biol*. 2011;149(2):265-268. doi: 10.4449/aib.v149i2.1367
21. Bélanger P, West CR, Brown MT. Development of pain therapies targeting nerve growth factor signal transduction and the strategies used to resolve safety issues. *J Toxicol Sci*. 2018;43(1):1-10. doi: 10.2131/jts.43.1
22. Jayabalan P, Schnitzer TJ. Tanezumab in the treatment of chronic musculoskeletal conditions. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(2):245-254. doi: 10.1080/14712598.2017.1271873
23. Hefti F. Pharmacology of nerve growth factor and discovery of tanezumab, an anti-nerve growth factor antibody and pain

- therapeutic. *Pharmacol Res.* 2020;154:104240. doi: 10.1016/j.phrs.2019.04.024
24. Tive L, Bello AE, Radin D, Schnitzer TJ, Nguyen H, Brown MT, et al. Pooled analysis of tanezumab efficacy and safety with subgroup analyses of phase III clinical trials in patients with osteoarthritis pain of the knee or hip. *Pain Res.* 2019;12:975-995. doi: 10.2147/JPR.S191297
25. Brown MT, Murphy FT, Radin DM, Davignon I, Smith MD, West CR. Tanezumab reduces osteoarthritic hip pain: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1795-1803. doi: 10.1002/art.37950
26. Schnitzer TJ, Ekman EF, Spierings ELH, Greenberg HS, Smith MD, Brown MT, et al. Efficacy and safety of tanezumab monotherapy or combined with non-steroidal antiinflammatory drugs in the treatment of knee or hip osteoarthritis pain. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1202-1211. doi: 10.1136/annrheum-dis-2013-204905
27. Balanescu AR, Feist E, Wolfram G, Davignon I, Smith MD, Brown MT, et al. Efficacy and safety of tanezumab added on to diclofenac sustained release in patients with knee or hip osteoarthritis: A double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre phase III randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(9):1665-1672. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203164
28. Spierings ELH, Fidelholtz J, Wolfram G, Smith MD, Brown MT, West CR. A phase III placebo- and oxycodone-controlled study of tanezumab in adults with osteoarthritis pain of the hip or knee. *Pain.* 2013;154:1603-1612. doi: 10.1016/j.pain.2013.04.035
29. Berenbaum F, Blanco FJ, Guermazi A, Miki K, Yamabe T, Viktrup L, et al. Subcutaneous tanezumab for osteoarthritis of the hip or knee: Efficacy and safety results from a 24-week randomised phase III study with a 24-week follow-up period. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):800-810. doi: 10.1136/annrheum-dis-2019-216296
30. Katz N, Borenstein D, Birbara C, Bramson C, Nemeth MA, Smith MD, et al. Efficacy and safety of tanezumab in the treatment of chronic low back pain. *Pain.* 2011;152(10):2248-2258. doi: 10.1016/j.pain.2011.05.003
31. Kivitz A, Gimbel J, Bramson C, Nemeth MA, Keller DS, Brown MT, et al. Efficacy and safety of tanezumab versus naproxen in the treatment of chronic low back pain. *Pain.* 2013;154(7):1009-1021. doi: 10.1016/j.pain.2013.03.006
32. Gimbel JS, Kivitz AJ, Bramson C, Nemeth MA, Keller DS, Brown MT, et al. Long-term safety and effectiveness of tanezumab as treatment for chronic low back pain. *Pain.* 2014;155(9):1793-1801. doi: 10.1016/j.pain.2014.06.004
33. Markman JD, Bolash RB, McAlindon TE, Kivitz AJ, Pombo-Suarez M, Ohtori S, et al. Tanezumab for chronic low back pain: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, phase 3 study of efficacy and safety. *Pain.* 2020;161(9):2068-2078. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001928
34. Hochberg M, Tive L, Abramson S, Vignon E, Verburg KM, West CR, et al. When is osteonecrosis not osteonecrosis? Adjudication of reported serious adverse joint events in the tanezumab clinical development program. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(2):382-391. doi: 10.1002/art.39492

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

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

Алексеева Л.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

Новые лабораторные биомаркеры ревматоидного артрита

Д.А. Дибров



Д.А. Дибров – ординатор 2-го года
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
(научный руководитель – д.м.н.
А.С. Авдеева) 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,
Kashirskoye Highway,
34A

Контакты: Дибров
Данил Алексеевич,
dibrov995@gmail.com

Contacts: Danil Dibrov,
dibrov995@gmail.com

Поступила: 01.03.2021
Принята: 16.03.2021

В обзоре представлены данные о новых биомаркерах ревматоидного артрита (РА), включая антитела к карбамиллированным белкам (анти-Карб), пептидил-аргининдеаминазе (анти-ПАД), гомоцистеинилированному $\alpha 1$ -антитрипсину (гц- $\alpha 1$ АТ), макрофагальный растворимый сквенджер-рецептор А (sSR-A), 14-3-3 η . Исследование новых биомаркеров может позволить улучшить диагностику РА на ранних стадиях и стратифицировать пациентов в отношении прогноза и выбора терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, биомаркеры, анти-Карб, анти-ПАД, анти-гц $\alpha 1$ АТ, 14-3-3 η , макрофагальный sSR-A

Для цитирования: Дибров ДА. Новые лабораторные биомаркеры ревматоидного артрита *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):201–207.

NEW LABORATORY BIOMARKERS OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Danil A. Dibrov

The review presents data on new biomarkers for the diagnosis of rheumatoid arthritis, considers the diagnostic parameters of antibodies to carbamylated proteins, antibodies to peptidyl arginine deaminase, antibodies to homocysteinylated $\alpha 1$ -antitrypsin, 14-3-3 η , macrophage soluble scavenger receptor A. The use of new biomarkers can improve the diagnosis of RA in the early stages, as well as stratify patients based on the prognosis of the disease and provide a rational selection of therapy.

Key words: rheumatoid arthritis, biomarkers, anti-CarP, anti-homocysteinylated $\alpha 1$ -antitrypsin, anti-peptidyl-arginine deiminase, anti-homocysteinylated $\alpha 1$ -antitrypsin, 14-3-3 η , macrophage soluble scavenger receptor A

For citation: Dibrov DA. New laboratory biomarkers of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):201–207 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-201-207

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов [1]. Ранняя диагностика и своевременная адекватная терапия позволяют предотвратить прогрессирование повреждения суставов у 90% пациентов с ранней стадией РА [2]. Для диагностики РА применяются классификационные критерии ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European League against Rheumatism) 2010 г., в состав

которых в качестве лабораторных параметров входят IgM ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), С-реактивный белок (СРБ) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ) [3]. «Серопозитивный» и «серонегативный» субтипы РА выделяются в зависимости от обнаружения IgM РФ и/или АЦЦП, для определения которых необходимо использовать стандартизированные лабораторные методы [1]. Чувствительность и специфичность определения АЦЦП колеблется от 67 до 95%, IgM РФ – от 69 до 85% [4]. При «двойной позитивности» по IgM РФ и АЦЦП чувствительность составляет 57%, специфичность – 78%,

а при позитивности по одному из аутоантител — 78 и 82% соответственно [5]. Однако 20–30% пациентов остаются негативными по IgM РФ и АЦЦП [4, 5]. Таким образом, для постановки диагноза «серонегативного» РА по критериям ACR/EULAR (2010) у пациентов должны быть более выраженные клинические признаки поражения суставов и показатели воспаления, чем при «серопозитивном» РА. По этой причине диагностика и назначение терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) при «серонегативном» РА происходят позже, чем при «серопозитивном» РА, нередко в развернутой клинической стадии, что негативно отражается на прогнозе заболевания [6]. «Серонегативный» РА до последнего времени считался более благоприятной формой заболевания, чем «серопозитивный». Однако в недавних исследованиях было показано, что у пациентов с ранней стадией РА воспалительная активность, тяжесть поражения суставов и частота достижения ремиссии на фоне терапии ремиссии не зависят от «серопозитивности» по IgM РФ и АЦЦП [7].

Антитела к карбамилированным белкам

Важной особенностью РА является В-клеточный иммунный ответ, характеризующийся синтезом антител к «неоэпитопам», формирующимся в процессе посттрансляционной модификации (ПТМ) белков [8, 9]. Наряду с АЦЦП, представляющими собой антитела к продуктам ферментной конверсии аргинина в цитруллин, привлечено внимание к антителам к карбамилированным белкам (анти-Карб). Карбамилирование — неферментная ПТМ, при которой в результате реакции цианата с ϵ -аминогруппой боковой цепи лизина происходит образование гомоци-тринулина [10]. Установлено, что в процессе воспаления продукция миелопероксидазы нейтрофилами стимулирует процесс карбамилирования за счет окисления тиоцианата пероксидом водорода [11]. По данным экспериментальных исследований, развитие иммунного ответа на карбамилированные белки сопровождалось не только синтезом анти-Карб, но и интерферона- γ (ИФН- γ), интерлейкина-10 (ИЛ-10) и ИЛ-17, хемотаксисом и пролиферацией CD4⁺-Т-лимфоцитов, ассоциирующихся с развитием эрозивного артрита [12]. В 2011 г. были опубликованы первые данные об анти-Карб у пациентов с РА [13]. По данным метаанализа (16 исследований), при РА чувствительность анти-Карб составила 43,1%, специфичность — 94,4% [14].

Известно, что анти-Карб встречаются и при других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ), в том числе в 27–31,1% случаев — при болезни Шегрена (БШ), в 8,3–16,8% — при системной красной волчанке (СКВ), в 5,8% — при системной склеродермии (ССД), и сопровождаются развитием хронического неэрозивного артрита [15–17]. Учитывая, что анти-Карб могут быть обнаружены задолго до клинической манифестации РА [18, 19], интерес представляют материалы одномоментного определения анти-Карб, АЦЦП и РФ на ранней стадии заболевания. По данным метаанализа (12 исследований) установлено, что обнаружение анти-Карб повышает специфичность теста до 98–100% за счет снижения чувствительности до 11–39% [20]. В исследовании D. M. Boeters и соавт. [21] показано, что обнаружение анти-Карб у пациентов с недифференцированным артритом (НДА) ($n=1352$) ассоциировалось с прогрессированием РА, в первую очередь, у негативных по РФ и АЦЦП пациентов (по критериям РА 1987 г.), в то время как при использовании критериев ACR/EULAR

(2010) для диагностики РА ($n=838$) данной закономерности не обнаружено. Однако в исследовании F. Ponchel и соавт. [22] при наблюдении 402 пациентов с ранним артритом в течение 24 месяцев было установлено, что одномоментное обнаружение АЦЦП и анти-Карб является более «чувствительным» «предиктором» развития РА, чем АЦЦП и РФ. По результатам исследования, включившего 1057 пациентов с ранним артритом установлено, что «позитивность» по анти-Карб, IgM РФ и АЦЦП позволяет лучше прогнозировать развитие РА, чем оценка уровней IgM РФ и АЦЦП (критерии ACR/EULAR, 2010) [23]. Сходные данные получены другими авторами [24]. Большое значение имеет тот факт, что анти-Карб обнаруживаются в 8–23,6% случаев у пациентов, негативных по АЦЦП, а следовательно, имеют значение для ранней диагностики РА [13, 19, 25–27]. Отмечена ассоциация между обнаружением анти-Карб с развитием костных эрозий, особенно у АЦЦП-негативных пациентов [13, 19, 26–30]. Кроме того, у анти-Карб-позитивных пациентов, по сравнению с негативными, независимо от обнаружения АЦЦП отмечены более высокие показатели воспалительной активности (СОЭ, СРБ) и значения индекса DAS28 и снижение качества жизни (индекс HAQ) [27–32]. Примечательно, что увеличение уровня анти-Карб ассоциируется с интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ) по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) [33, 34]. В процессе динамического наблюдения пациентов с развернутым РА отмечена связь между обнаружением анти-Карб, риском летальных исходов, поражением респираторной системы [35] и развитием субклинического атеросклеротического поражения сосудов [36]. Известно, что АЦЦП-позитивные больные РА лучше «отвечают» на терапию абатацептом — селективным модулятором ко-стимуляции Т-лимфоцитов [37]. По данным R. Kumar и соавт. [38], эффективное лечение абатацептом ассоциировалось с обнаружением анти-Карб и сопровождалось снижением титров аутоантител.

Имеются данные о том, что анти-Карб связываются с карбамилированным $\alpha 1$ -антитрипсином ($\alpha 1$ АТ) [39]. Напомним, что $\alpha 1$ АТ является ингибитором протеаз, принадлежащим к семейству серпинов, который защищает ткани от воздействия эластазы нейтрофилов, блокирует миграцию и дегрануляцию лейкоцитов, а также подавляет транслокацию NF κ B (nuclear factor kappa B) к ядру клетки в моноцитах [40]. У пациентов с определенными фенотипами, обуславливающими снижение концентрации $\alpha 1$ АТ, обнаружено увеличение уровней АЦЦП и РФ [41]. Другим типом ПТМ белков является гомоцистеинилированный $\alpha 1$ АТ (гц- $\alpha 1$ АТ) [42], который обнаруживается в синовиальной жидкости пациентов с РА. В сыворотках пациентов с РА выявлены антитела к нативному и гомоцистеинилированному $\alpha 1$ АТ при отсутствии перекрестной реактивности между антителами к гомоцистеинилированному и карбамилированному $\alpha 1$ АТ. Примечательно, что антитела к гц- $\alpha 1$ АТ были обнаружены в сыворотках 87,1% пациентов с серопозитивным РА и у 75,7% пациентов с серонегативным РА. Анти- $\alpha 1$ АТ обнаруживались у 54,5% серопозитивных пациентов, а у серонегативных — лишь в 1,8% случаев, что свидетельствует о различиях в их антигенной специфичности. В группе контроля анти-гц- $\alpha 1$ АТ отсутствовали. В то же время эти антитела были выявлены у 25,2% пациентов с ПсА и у 15% пациентов с ОА, но их концентрация была значительно ниже, чем при РА. Не отмечено связи между обнаружением антител к гц- $\alpha 1$ АТ и активностью РА (значения DAS28, СРБ и СОЭ).

Антитела к пептидил-аргининдезаминазе (анти-ПАД)

Важным биомаркером РА являются антитела к пептидил-аргининдезаминазе (анти-ПАД). Пептидил-аргининдезаминаза (ПАД) — группа кальций-зависимых ферментов, включающая 5 изоформ, которые катализируют конверсию аргинина в цитруллин [43]. В настоящее время в качестве аутоантигенов при РА идентифицированы ПАД-2, ПАД-3 и ПАД-4, которая экспрессируется преимущественно гранулоцитами, моноцитами и клетками синовиальной ткани [44]. Опосредованное ПАД-4 цитруллинирование белков участвует в формировании нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETоз, Neutrophil Extracellular Trap), индуцирует синтез провоспалительных цитокинов, дифференцировку остеокластов и костную резорбцию [8, 45–48]. По данным метаанализа (8 исследований), диагностическая чувствительность анти-ПАД4 составила 38%, специфичность — 96%, при разбросе значений от 23,5 до 60,0% и от 82,4 до 100,0% соответственно [49]. Следует подчеркнуть, что, как и другие аутоантитела, анти-ПАД4 могут выявляться до клинической манифестации РА. При этом чаще серопозитивны по анти-ПАД4 пациенты с «развернутым» РА (29–35%), чем с «ранним» (16–18%) [50, 51, 52]; анти-ПАД4 чаще обнаруживаются у АЦЦП-позитивных, чем у АЦЦП-негативных пациентов [53, 54]. Однако, по данным L. Martinez-Pra и соавт. [51], у АЦЦП-негативных пациентов чувствительность обнаружения анти-ПАД4 составляет 19,2%, специфичность — 96,2%. Отмечена связь между выявлением анти-ПАД4 и рентгенологическим прогрессированием РА [55]. Разновидностью анти-ПАД являются антитела, одновременно взаимодействующие с ПАД3/4 и модулирующие каталитическую активность этих ферментов *in vitro*. У пациентов с РА при наличии анти-ПАД3/4 чаще выявляется ИЗЛ (68%) по данным МСКТ по сравнению с пациентами с анти-ПАД4 (27%) и пациентами, негативными по анти-ПАД (29%) [56]. Хотя обнаружение анти-ПАД4 и анти-ПАД3/4 ассоциировалось с эрозивным поражением суставов, отмечен хороший эффект при эскалации терапии у пациентов с неэффективностью монотерапии метотрексатом [57].

14-3-3η

Одним из перспективных биомаркеров РА является 14-3-3η (14-3-3-эта) — изоформа белка 14-3-3. Белок 14-3-3 впервые выделен из нейронов крупного рогатого скота, включает 7 изоформ (β, ε, η, γ, τ, σ, и ζ), может связываться более чем с 200 лигандами и участвует в регуляции клеточного цикла, апоптоза, транскрипции, репарации и репликации цепи ДНК (дезоксирибонуклеиновых кислот) путем взаимодействия с фосфосерином и фосфотреонином [58, 59]. В 2007 г. обнаружено, что концентрация изоформы 14-3-3η в синовиальной жидкости и сыворотке крови у пациентов с РА выше, чем у здоровых людей [60]. Белок 14-3-3η аккумулируется в цитоплазме макрофагов синовиальной ткани, а затем выходит во внеклеточное пространство после некроптоза, опосредованного воздействием фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) [61]. Отмечено, что 14-3-3η, как и ФНО-α, способен индуцировать синтез матриксных металлопротеиназ (ММП) за счет активации ERK (extracellular signal-regulated kinase) и JNK/SAPK (c-Jun N-terminal kinases/stress-activated protein kinase),

однако ФНО-α дополнительно активирует сигнальный каскад p38-МАРК (p38 mitogen-activated protein kinase) [62]. Имеются данные о том, что гиперактивация JNK коррелирует с прогрессированием недифференцированного артрита (НДА) в РА, а уровень фосфорилирования ERK является предиктором быстрого развития эрозий [63].

Учитывая роль 14-3-3η в индукции синтеза ММП, представляют интерес его исследования в качестве биомаркера костного метаболизма при РА. Повышение концентрации 14-3-3η (в сочетании с СРБ) у пациентов на ранних стадиях РА ассоциируется с высоким риском развития эрозий [62, 64]. При этом снижение концентрации 14-3-3η на фоне терапии коррелирует с уменьшением риска развития эрозий и клинической активности заболевания [65, 66]. В опытах *in vitro* было показано, что стимуляция моноцитов 14-3-3η сопровождалась индукцией синтеза ИЛ-1β, ИЛ-6, ММП-9 и RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) [67]. Отмечена отрицательная корреляция между увеличением концентрации 14-3-3η и показателями минеральной плотности костей (МПК) по данным рентгеновской денситометрии, независимо от уровня СРБ, IgM РФ и АЦЦП [68–70]. Установлено, что увеличение концентрации 14-3-3η у пациентов с РА может быть предиктором хорошего «ответа» на терапию ингибитором ИЛ-6 (тоцилизумаб) и ингибиторами ФНО-α [66, 71].

По данным метаанализов, в отношении диагностики РА чувствительность 14-3-3η составляет 63–66%, специфичность — 89–90% [72, 73]. Однако при использовании 14-3-3η для диагностики РА необходимо принимать во внимание возможность увеличения его концентрации при других хронических артритах, например, при псориатическом артрите (ПсА) [74]. Полагают, что 14-3-3η может быть биомаркером серонегативного РА [75]. Наряду с увеличением концентрации 14-3-3η в сыворотках пациентов с РА обнаруживаются аутоантитела к этому белку [76]. Увеличение 14-3-3η у АЦЦП-позитивных пациентов с артралгией может быть ассоциировано с дальнейшим развитием артрита [77]. В целом комбинация АЦЦП и 14-3-3η для диагностики РА показывает большую специфичность, чем АЦЦП и IgM РФ. На ранних стадиях определение 14-3-3η в сыворотке пациентов позволит оценить вероятность развития эрозий и остеопороза, а на развернутой стадии — прогнозировать эффективность проводимой терапии. Однако определение 14-3-3η нуждается в стандартизации.

Другая изоформа белка, 14-3-3ζ (14-3-3-дзета), может играть роль аутоантигена при ИВРЗ [78]. Присутствие 14-3-3ζ увеличивает пролиферацию мононуклеарных клеток крови и способствует поляризации иммунного ответа по Th1-и Th17-типам, а также индуцирует синтез ИФН-γ и ИЛ-17 [79]. Примечательно, что данные эффекты более выражены при наличии аллеля HLA-DRB1*0401, который рассматривается в рамках концепции «общего» (shared) эпитопа (SE) и ассоциируется с риском развития АЦБ-позитивного РА [8, 80, 81].

Макрофагальный sSR-A (soluble Scavenger Receptor-A)

Макрофагальный sSR-A (soluble Scavenger Receptor-A — CD204) представляет собой паттерн-распознающий рецептор для ацетилованного липопroteина низкой плотности (ЛНП) [82], который преимущественно экспрессируется макрофагами, в меньшей

Таблица 1. Диагностические параметры биомаркеров РА

Биомаркеры	Чувствительность	Специфичность	Чувствительность при серонегативном РА
АЦЦП	67% [5]	95% [5]	–
IgM РФ	69% [5]	85% [5]	–
IgM РФ + АЦЦП	78% [6]	82% [6]	–
АМЦВ	71% [91]	89% [91]	7,9% [92]
Анти-Карб	41,1% [14]	94,4% [14]	8–23,6% [13, 19, 25, 26, 27].
Анти-ПАД4	38% [49]	96% [49]	15,8–19,2% [51, 53, 54]
14-3-3η	63–66% [72, 73]	89–90% [72, 73]	88,9% [75]

Примечание. АМЦВ – антитела к модифицированному цитруллинированному виментину

Таблица 2. Клиническое значение биомаркеров РА

Биомаркеры	Предиктор структурных повреждений	Ассоциация с внесуставными проявлениями	Критерий эффективности терапии	Предиктор эффективности терапии
Анти-Карб	+ [13, 19, 26–30]	Интерстициальное поражение легких [33, 34]	Нет данных	Абатацепт [37]
Анти-ПАД4	+ [55, 57]	Анти-ПАД3/4-интерстициальное поражение легких [56]	Нет данных	Нет данных
14-3-3η	+ [64, 65]	Остеопороз [69, 70, 71]	+ [66, 67]	Тоцилизумаб [67], ингибиторы ФНО-α [72]

степени — на эндотелиальных клетках, эпителии легких, микроглии, астроцитах и гладкомышечных клетках сосудов [83]. Взаимодействие SR-A со специфичными лигандами приводит к модуляции нескольких регуляторных механизмов, а именно к активации TLR4 (Toll-like ресептор 4), JNK, протеинкиназы C, фосфоинозитол 3-ОН-киназы, участвующих в синтезе ФНО-α и ИЛ-1 [84–87]. Имеются данные об участии SR-A в метаболизме костной ткани. Дефицит SR-A у мышей сопровождается увеличением МПК, снижением количества остеокластов, участвующих в костной резорбции [88], увеличением экспрессии RANKL [89]. Имеются данные о том, что увеличение концентрации SR-A в сыворотке обладает 66,41% чувствительностью и 91,45% специфичностью в отношении диагностики РА и выявляется у 42,58% серонегативных по АЦЦП и IgM РФ пациентов с РА, чаще — у АЦЦП-негативных (49,7%), чем у РФ-негативных (39,1%). Частота увеличения концентрации SR-A в зависимости от длительности РА составила 53,6% (<6 месяцев), 60,1% (<12 месяцев) и 63,4% (<24 месяцев). На фоне терапии отмечена связь между

снижением концентрации sSR-A, коррелирующим с положительной динамикой индекса DAS28<2,6 [90].

Диагностические и клинические характеристики новых биомаркеров РА в сравнении с уже применяемыми в клинической практике представлены в таблицах 1 и 2.

Изучение новых биомаркеров позволяет лучше понять иммунологические механизмы РА и идентифицировать особенности его подтипов. Однако для использования диагностических тестов в реальной клинической практике необходима их валидация и стандартизация на основании результатов широкомасштабных клинических исследований.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ (ред.). Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.; ГЭОТАР-Медиа; 2019:17–57. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology: Russian clinical guidelines. Moscow; GEOTAR-Media; 2019:17–57 (In Russ.)].
- Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3381–3390. doi: 10.1002/art.21405
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2569–2581. doi: 10.1002/art.27584
- Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: Diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2007;146(11):797–808. doi: 10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00008
- Sun J, Zhang Y, Liu L, Liu G. Diagnostic accuracy of combined tests of anti cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(1):11–21.
- Coffey CM, Crowson CS, Myasoedova E. Evidence of diagnostic and treatment delay in seronegative rheumatoid arthritis: Missing the window of opportunity. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(11):2241–2248. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.05.023
- Nordberg LB, Lillegraven S, Aga AB, Sexton J, Olsen IC, Lie E, et al. Comparing the disease course of patients with seronegative and seropositive rheumatoid arthritis fulfilling the 2010 ACR/EULAR classification criteria in a treat-to-target setting: 2-year data from the ARCTIC trial. *RMD Open.* 2018;4(2):e000752. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000752
- Насонов ЕЛ. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. Научно-практическая ревмато-

- логия. 2017;55(3):277-294. [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: Evolution of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):277-294 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-277-294
9. Cantagrel A, Degboe Y. New autoantibodies associated with rheumatoid arthritis recognize posttranslationally modified selfprotein. *Joint Bone Spain*. 2016;83:11-17. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.10.003
10. Shi J, van Veelen PA, Mahler M, Janssen GM, Drijfhout JW, Huizinga TW, et al. Carbamylation and antibodies against carbamylated proteins in autoimmunity and other pathologies. *Autoimmun Rev*. 2014;13(3):225-230. doi: 10.1016/j.autrev.2013.10.008
11. Wang Z, Nicholls SJ, Rodriguez ER, Kumm O, Hörkö S, Barnard J, et al. Protein carbamylation links inflammation, smoking, uremia and atherogenesis. *Nat Med*. 2007;13(10):1176-1184. doi: 10.1038/nm1637
12. Mydel P, Wang Z, Brissert M, Hellvard A, Dahlberg LE, Hazen SL, et al. Carbamylation-dependent activation of T cells: A novel mechanism in the pathogenesis of autoimmune arthritis. *J Immunol*. 2010;184(12):6882-6890. doi: 10.4049/jimmunol.1000075
13. Shi J, Knevel R, Suwannalai P, van der Linden MP, Janssen GM, van Veelen PA, et al. Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(42):17372-17377. doi: 10.1073/pnas.1114465108
14. Li X, Wang Z, Yi H. Diagnostic accuracy of anti-carbamylated protein antibodies in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Lab*. 2019;65(12). doi: 10.7754/Clin. Lab.2019.190419
15. Bergum B, Koro C, Delaleu N, Solheim M, Hellvard A, Binder V, et al. Antibodies against carbamylated proteins are present in primary Sjogren's syndrome and are associated with disease severity. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(8):1494-1500. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207751
16. Ziegelsch M, van Delft MA, Wallin P, Skogh T, Magro-Checa C, Steup-Beekman GM, et al. Antibodies against carbamylated proteins and cyclic citrullinated peptides in systemic lupus erythematosus: results from two well-defined European cohorts. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):289. doi: 10.1186/s13075-016-1192-x
17. Pecani A, Alessandri C, Spinelli FR, Priori R, Riccieri V, Di Franco M, et al. Prevalence, sensitivity and specificity of antibodies against carbamylated proteins in a monocentric cohort of patients with rheumatoid arthritis and other autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):276. doi: 10.1186/s13075-016-1173-0
18. Shi J, van de Stadt LA, Levarht EW, Huizinga TW, Hamann D, van Schaardenburg D, et al. Anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies precede the onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(4):780-783. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204154
19. Brink M, Verheul MK, Rönnelid J, Berglin E, Holmdahl R, Toes RE, et al. Anti-carbamylated protein antibodies in the pre-symptomatic phase of rheumatoid arthritis, their relationship with multiple anti-citrulline peptide antibodies and association with radiological damage. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):25. doi: 10.1186/s13075-015-0536-2
20. Verheul MK, Böhringer S, van Delft MAM. Triple positivity for anti-citrullinated protein autoantibodies, rheumatoid factor, and anti-carbamylated protein antibodies conferring high specificity for rheumatoid arthritis: Implications for very early identification of at-risk individuals. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(11):1721-1731. doi: 10.1002/art.40562
21. Boeters DM, Trouw LA, van der Helm-van Mil AHM, van Steenbergen HW. Does information on novel identified autoantibodies contribute to predicting the progression from undifferentiated arthritis to rheumatoid arthritis: A study on anti-CarP antibodies as an example. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):94. doi: 10.1186/s13075-018-1591-2
22. Ponchel F, van Delft MAM, Xie X, Burska AN, Duquenne L, Trouw LA, et al. Anti-carbamylated protein antibodies: are they useful for the diagnosis of rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(1):146-150.
23. Regueiro C, Rodríguez-Martínez L, Nuño L, Ortiz AM, Villalba A, Pascual-Salcedo D, et al. Improved RA classification among early arthritis patients with the concordant presence of three RA autoantibodies: Analysis in two early arthritis clinics. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):280. doi: 10.1186/s13075-019-2079-4
24. van Dijk BT, Trouw LA, van der Helm-van Mil AHM, Huizinga TWJ. Substitution of the quantitative serological component in the 2010 criteria for RA with qualitative presence of three autoantibodies yields similar performance: Response to the article by Regueiro et al. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):85. doi: 10.1186/s13075-020-02182-3
25. Jiang X, Trouw LA, van Wesemael TJ, Shi J, Bengtsson C, Källberg H, et al. AntiCarP antibodies in two large cohorts of patients with rheumatoid arthritis and their relationship to genetic risk factors, cigarette smoking and other autoantibodies. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(10):1761-1768. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205109
26. Ajeganova S, van Steenbergen HW, Verheul MK, Forslind K, Hafström I, Toes RE, et al. The association between anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies and radiographic progression in early rheumatoid arthritis: A study exploring replication and the added value to ACPA and rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):112-118. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208870
27. Truchetet ME, Dublanc S, Barnette T, Vittecoq O, Mariette X, Richez C, et al. Association of the presence of anti-carbamylated protein antibodies in early arthritis with a poorer clinical and radiologic outcome: Data from the French ESPOIR cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(12):2292-2302. doi: 10.1002/art.40237
28. Sidiras P, Spruyt D, Gangji V, Imbault V, Sokolova T, Durez P, et al. Antibodies against carbamylated proteins: Prevalence and associated disease characteristics in Belgian patients with rheumatoid arthritis or other rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol*. 2020;7:1-6. doi: 10.1080/03009742.2020.1798500
29. Zhang B, Lei Y, Li X, Gao Z, Xia L, Lu J, et al. Elevated levels of anti-carbamylated protein antibody in patients with rheumatoid arthritis: association with disease activity and bone destruction. *J Invest Med*. 2020;68(6):1186-1192. doi: 10.1136/jim-2019-001249
30. Elsayed SA, Esmail MA, Ali RM, Mohafez OM. Diagnostic and prognostic value of anti-CarP antibodies in a sample of Egyptian rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2019;38(10):2683-2689. doi: 10.1007/s10067-019-04616-z
31. Humphreys J, Verheul M, Barton A, Fu B, Toes R, Symmons D, Trouw L, et al. Association of anti-carbamylated protein antibodies with long-term disability and increased disease activity in patients with early inflammatory arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Lancet*. 2015;385(Suppl 1):S44. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60359-2
32. Derksen VFAM, Trouw LA, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM, Knevel R, Westerlind H, et al. Anti-carbamylated protein antibodies and higher baseline disease activity in rheumatoid arthritis – A replication study in three cohorts: Comment on the Article by Truchetet et al. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(12):2096-2097. doi: 10.1002/art.40678
33. Zhu H, Zhao LJ, Zhou Y, Chen Y. Significance of anti-carbamylated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2019;51(6):1003-1007. doi: 10.19723/j.issn.1671-167X.2019.06.004
34. Castellanos-Moreira R, Rodríguez-García SC, Gomara MJ, Ruiz-Esquivé V, Cuervo A, Casafont-Solé I, et al. Anti-carbamylated protein antibody repertoire in rheumatoid arthritis: evidence of a new autoantibody linked to interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(5):587-594. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216709
35. Vidal-Bralo L, Perez-Pampin E, Regueiro C, Montes A, Varela R, Boveda MD, et al. Anti-carbamylated protein autoantibodies associated with mortality in Spanish rheumatoid arthritis patients. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180144. doi: 10.1371/journal.pone.0180144
36. Spinelli FR, Pecani A, Ciciarello F, Colasanti T, Di Franco M, Miranda F, et al. Association between antibodies to carbamylated

- proteins and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):214. doi: 10.1186/s12891-017-1563-8
37. Harrold LR, Litman HJ, Connolly SE, Kelly S, Hua W, Alemas E, et al. Effect of anticitrullinated protein antibody status on response to abatacept or antitumor necrosis factor- α therapy in patients with rheumatoid arthritis: A US national observational study. *J Rheumatol.* 2018;45(1):32-39. doi: 10.3899/jrheum.170007
38. Kumar R, Piantoni S, Boldini M, Garrafa E, Bazzani C, Fredi M, et al. Anti-carbamylated protein antibodies as a clinical response predictor in rheumatoid arthritis patients treated with abatacept. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(1):91-97.
39. Verheul MK, Yee A, Seaman A, Janssen GM, van Veelen PA, Drijfhout JW, et al. Identification of carbamylated alpha 1 anti-trypsin (A1AT) as an antigenic target of anti-CarP antibodies in patients with rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2017;80:77-84. doi: 10.1016/j.jaut.2017.02.008
40. Ehlers MR. Immune-modulating effects of alpha-1 antitrypsin. *Biol Chem.* 2014;395(10):1187-1193. doi: 10.1515/hsz-2014-0161
41. McCarthy C, Orr C, Fee LT, Carroll TP, Dunlea DM, Hunt DJL, et al. Brief report: Genetic variation of the α_1 -antitrypsin gene is associated with increased autoantibody production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(8):1576-1579. doi: 10.1002/art.40127
42. Colasanti T, Sabatinelli D, Mancone C, Giorgi A, Pecani A, Spinelli FR, et al. Homocysteinylated alpha 1 antitrypsin as an antigenic target of autoantibodies in seronegative rheumatoid arthritis patients. *J Autoimmun.* 2020;113:102470. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102470
43. Suzuki A, Yamada R, Yamamoto K. Citrullination by peptidylarginine deiminase in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1108:323-39. doi: 10.1196/annals
44. Foulquier C, Sebbag M, Clavel C, Chapuy-Regaud S, Al Badine R, Méchin MC, et al. Peptidyl arginine deiminase type 2 (PAD-2) and PAD-4 but not PAD-1, PAD-3, and PAD-6 are expressed in rheumatoid arthritis synovium in close association with tissue inflammation. *Arthritis Rheum.* 2007;56(11):3541-3553. doi: 10.1002/art.22983
45. Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, Gizinski A, Yalavarthi S, Knight JS, et al. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med.* 2013;5(178):178ra40. doi: 10.1126/scitranslmed.3005580
46. Harre U, Georgess D, Bang H, Bozec A, Axmann R, Ossipova E, et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest.* 2012;122(5):1791-1802. doi: 10.1172/JCI609
47. Laurent L, Anquetil F, Clavel C, Ndongo-Thiam N, Offer G, Miossec P, et al. IgM rheumatoid factor amplifies the inflammatory response of macrophages induced by the rheumatoid arthritis-specific immune complexes containing anticitrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(7):1425-1431. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204543
48. Nissinen R, Paimela L, Julkunen H, Tienari PJ, Leirisalo-Repo M, Palosuo T, et al. Peptidylarginine deiminase, the arginine to citrulline converting enzyme, is frequently recognized by sera of patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and primary Sjögren syndrome. *Scand J Rheumatol.* 2003;32(6):337-342. doi: 10.1080/03009740410004990
49. Ren J, Sun L, Zhao J. Meta-analysis: diagnostic accuracy of antibody against peptidylarginine deiminase 4 by ELISA for rheumatoid arthritis. *Clinical Rheum.* 2017;36(11):2431-2438. doi: 10.1007/s10067-017-3809-0
50. Kolfenbach JR, Deane KD, Derber LA, O'Donnell CI, Gilliland WR, Edison JD, et al. Autoimmunity to peptidyl arginine deiminase type 4 precedes clinical onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2633-2639. doi: 10.1002/art.27570
51. Martinez-Prat L, Lucia D, Ibarra C, Mahler M, Dervieux T. Antibodies targeting protein-arginine deiminase 4 (PAD4) demonstrate diagnostic value in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(3):434-436. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213818
52. Reyes-Castillo Z, Palafox-Sánchez CA, Parra-Rojas I, Martínez-Bonilla GE, del Toro-Arreola S, Ramírez-Dueñas MG, et al. Comparative analysis of autoantibodies targeting peptidylarginine deiminase type 4, mutated citrullinated vimentin and cyclic citrullinated peptides in rheumatoid arthritis: Associations with cytokine profiles, clinical and genetic features. *Clin Exp Immunol.* 2015;182(2):119-131. doi: 10.1111/cei.12677
53. Guderud K, Mæhlen MT, Nordang GBN, Viken MK, Andreassen BK, Molberg Ø, et al. Lack of association among peptidyl arginine deiminase type 4 autoantibodies, PADI4 polymorphisms, and clinical characteristics in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2018;45(9):1211-1219. doi: 10.3899/jrheum.170769
54. Darrah E, Martinez-Prat L, Mahler M. Clinical utility of anti-peptidyl arginine deiminase type 4 antibodies. *J Rheumatol.* 2019;46(3):329-330. doi: 10.3899/jrheum.180905
55. Martinez-Prat L, Palterer B, Vitiello G, Parronchi P, Robinson WH, Mahler M., et al. Autoantibodies to protein-arginine deiminase (PAD) 4 in rheumatoid arthritis: immunological and clinical significance, and potential for precision medicine. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(10):1073-1087. doi: 10.1080/1744666X.2020.1668778
56. Giles JT, Darrah E, Danoff S, Johnson C, Andrade F, Rosen A, et al. Association of cross-reactive antibodies targeting peptidyl-arginine deiminase 3 and 4 with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *PLoS One.* 2014;9(6):e98794. doi: 10.1371/journal.pone.0098794
57. Darrah E, Yu F, Cappelli LC, Rosen A, Rosen A, O'Dell JR, Mikuls TR. Association of baseline peptidylarginine deiminase 4 autoantibodies with favorable response to treatment escalation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(5):696-702. doi: 10.1002/art.40791
58. Moore BW, Perez VI, Gehring M. Assay and regional distribution of a soluble protein characteristic of the nervous system. *J Neurochem.* 1968;15(4):265-272. doi: 10.1111/j.1471-4159.1968.tb11610.x
59. Muslin AJ, Tanner JW, Allen PM, Shaw AS. Interaction of 14-3-3 with signaling proteins is mediated by the recognition of phosphoserine. *Cell.* 1996;84(6):889-897. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81067
60. Kilani RT, Maksymowych WP, Aitken A, Boire G, St-Pierre Y, Li Y, et al. Detection of high levels of 2 specific isoforms of 14-3-3 proteins in synovial fluid from patients with joint inflammation. *J Rheumatol.* 2007;34(8):1650-1657.
61. Trimova G, Yamagata K, Iwata S, Hirata S, Zhang T, Uemura F, et al. Tumour necrosis factor alpha promotes secretion of 14-3-3 η by inducing necroptosis in macrophages. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):24. doi: 10.1186/s13075-020-2110-9
62. Maksymowych WP, van der Heijde D, Allaart CF, Landewé R, Boire G, Tak PP, et al. 14-3-3 η is a novel mediator associated with the pathogenesis of rheumatoid arthritis and joint damage. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(2):R99. doi: 10.1186/ar4547
63. de Launay D, van de Sande MG, de Hair MJ, Grabiec AM, van de Sande GP, Lehmann KA, et al. Selective involvement of ERK and JNK mitogen-activated protein kinases in early rheumatoid arthritis (1987 ACR criteria compared to 2010 ACR/EULAR criteria): A prospective study aimed at identification of diagnostic and prognostic biomarkers as well as therapeutic targets. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(3):415-423. doi: 10.1136/ard.2010.143529
64. Carrier N, de Brum-Fernandes AJ, Liang P, Masetto A, Roux S, Biln NK, et al. Impending radiographic erosive progression over the following year in a cohort of consecutive patients with inflammatory polyarthritis: Prediction by serum biomarkers. *RMD Open.* 2020;6(1):e001191. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001191
65. Carrier N, Marotta A, de Brum-Fernandes AJ, Liang P, Masetto A, Ménard HA, et al. Serum levels of 14-3-3 η protein supplement C-reactive protein and rheumatoid arthritis-associated antibodies to predict clinical and radiographic outcomes in a prospective cohort of patients with recent-onset inflammatory polyarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:37. doi: 10.1186/s13075-016-0935-z

66. Hirata S, Marotta A, Gui Y, Hanami K, Tanaka Y. Serum 14-3-3 η level is associated with severity and clinical outcomes of rheumatoid arthritis, and its pretreatment level is predictive of DAS28 remission with tocilizumab. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:280. doi: 10.1186/s13075-015-0799-7
67. Maksymowych WP, van der Heijde D, Landewe R, Bathon JM, Bingham CO, Bykerk VP, et al. Validation of prognostic biomarkers for RA: testing of 14-3-3 η according to the omeract soluble biomarker criteria. *Arthritis Rheum*. 2012;64(Suppl 10):896.
68. Gong X, Xu SQ, Wu Y, Ma CC, Qi S, Liu W, et al. Elevated serum 14-3-3 η protein may be helpful for diagnosis of early rheumatoid arthritis associated with secondary osteoporosis in Chinese population. *Clin Rheumatol*. 2017;36(11):2581-2587. doi: 10.1007/s10067-017-3807-2
69. Sun Y, Hong L, Gao C. The association among 14-3-3 η protein, inflammation, bone remodeling and osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. *Pak J Med Sci*. 2020;36(5):872-876. doi: 10.12669/pjms.36.5.2403
70. Zeng T, Tan L, Wu Y, Yu J. 14-3-3 η protein in rheumatoid arthritis: promising diagnostic marker and independent risk factor for osteoporosis. *Lab Med*. 2020;51(5):529-539. doi: 10.1093/labmed/lmaa001
71. Marotta A, Maksymowych W. SAT0070 levels of 14-3-3 η predict good eular response to anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:615-616. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.3426
72. Wang D, Cui Y, Lei H, Cao D, Tang G, Huang H, et al. Diagnostic accuracy of 14-3-3 η protein in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2020;23(11):1443-1451. doi: 10.1111/1756-185X.13921
73. Wu Y, Dai Z, Wang H, Wang H, Wu L, Ling H, et al. Serum 14-3-3 η is a marker that complements current biomarkers for the diagnosis of RA: Evidence from a meta-analysis. *Immunol Invest*. 2020;1-17. doi: 10.1080/08820139.2020.1817069
74. Marotta A, van Kuijk AW, Maksymowych WP, Tak PP. Serum 14-3-3 η : An independent biomarker associated with joint damage in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(Suppl 3):576. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.3256
75. Salman E, Çetiner S, Boral B, Kibar F, Erken E, Ersözlü ED, et al. Importance of 14-3-3 η , anti-CarP, and anti-Sa in the diagnosis of seronegative rheumatoid arthritis. *Turk J Med Sci*. 2019;49(5):1498-1502. doi: 10.3906/sag-1812-137.
76. Maksymowych WP, Boire G, van Schaardenburg D, Wichuk S, Turk S, Boers M, et al. 14-3-3 η autoantibodies: Diagnostic use in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2015;42(9):1587-1594. doi: 10.3899/jrheum.141385
77. van Beers-Tas MH, Marotta A, Boers M, Maksymowych WP, van Schaardenburg D. A prospective cohort study of 14-3-3 η in ACPA and/or RF-positive patients with arthralgia. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:76. doi: 10.1186/s13075-016-0975-4
78. Chakravarti R, Gupta K, Swain M, Willard B, Scholtz J, Svensson LG, et al. 14-3-3 in thoracic aortic aneurysms: Identification of a novel autoantigen in large vessel vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(7):1913-1921. doi: 10.1002/art.39130
79. McGowan J, Peter C, Chattopadhyay S, Chakravarti R. 14-3-3 ζ -A novel immunogen promotes inflammatory cytokine production. *Front Immunol*. 2019;10:1553. doi: 10.3389/fimmu.2019.01553
80. Huizinga TWJ, Amos CI, van der Helm-van Mil AHM, Chen W, van Gaalen FA, Jawaheer D, et al. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3433-3438. doi: 10.1002/art.21385
81. Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl EA, Chen W, van Gaalen FA, Jawaheer D, et al. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2012;44:291-296. doi: 10.1038/ng.1076
82. Goldstein JL, Ho YK, Basu SK, Brown MS. Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1979;76(1):333-337. doi: 10.1073/pnas.76.1.333
83. Kelley JL, Ozment TR, Li C, Schweitzer JB, Williams DL. Scavenger receptor-A (CD204): a two-edged sword in health and disease. *Crit Rev Immunol*. 2014;34(3):241-261. doi: 10.1615/critrevimmunol.2014010267
84. Seimon TA, Obstfeld A, Moore KJ, Golenbock DT, Tabas I. Combinatorial pattern recognition receptor signaling alters the balance of life and death in macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(52):19794-19799. doi: 10.1073/pnas.0609671104
85. Hsu HY, Hajjar DP, Khan KM, Falcone DJ. Ligand binding to macrophage scavenger receptor-A induces urokinase-type plasminogen activator expression by a protein kinase-dependent signaling pathway. *J Biol Chem*. 1998;273(2):1240-1246. doi: 10.1074/jbc.273.2.124
86. Hsu HY, Chiu SL, Wen MH, Chen KY, Hua KF. Ligands of macrophage scavenger receptor induce cytokine expression via differential modulation of protein kinase signaling pathways. *J Biol Chem*. 2001;276(31):28719-28730. doi: 10.1074/jbc.M011117200
87. Wang XY, Facciponte J, Chen X, Subjeck JR, Repasky EA. Scavenger receptor-A negatively regulates antitumor immunity. *Cancer Res*. 2007;67(10):4996-5002. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3138
88. Lin YL, de Villiers WJ, Garvy B, Post SR, Nagy TR, Safadi FF, et al. The effect of class A scavenger receptor deficiency in bone. *J Biol Chem*. 2007;282(7):4653-4660. doi: 10.1074/jbc.M608552200
89. Takemura K, Sakashita N, Fujiwara Y, Komohara Y, Lei X, Ohnishi K, et al. Class A scavenger receptor promotes osteoclast differentiation via the enhanced expression of receptor activator of NF- κ B (RANK). *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;391(4):1675-1680. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.12.126
90. Hu F, Jiang X, Guo C, Li Y, Chen S, Zhang W, et al. Scavenger receptor-A is a biomarker and effector of rheumatoid arthritis: A large-scale multicenter study. *Nat Commun*. 2020;11(1):1911. doi: 10.1038/s41467-020-15700-3
91. Zhu JN, Nie LY, Lu XY, Wu HX. Meta-analysis: compared with anti-CCP and rheumatoid factor, could anti-MCV be the next biomarker in the rheumatoid arthritis classification criteria? *Clin Chem Lab Med*. 2019;57(11):1668-1679. doi: 10.1515/cclm-2019-0167
92. Nicaise Roland P, Grootenboer Mignot S, Bruns A, Hurtado M, Palazzo E, Hayem G, et al. Antibodies to mutated citrullinated vimentin for diagnosing rheumatoid arthritis in anti-CCP-negative patients and for monitoring infliximab therapy. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(6):R142. doi: 10.1186/ar2570

Дибров Д.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3183-0464>

Ритуксимаб при ревматических заболеваниях у детей: результаты ретроспективного исследования безопасности терапии

М.И. Калед, И.П. Никишина, Е.В. Николаева, А.Н. Шаповаленко, Е.С. Федоров, Т.Н. Пачкория

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, Kashirskoye Highway, 34a

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

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

Поступила 11.12.2020
Принята 16.03.2021

Цель исследования: проанализировать безопасность ритуксимаба (РТМ) у детей с ревматическими заболеваниями.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включен 81 пациент детского возраста с подтвержденным диагнозом иммуновоспалительного ревматического заболевания. Проанализированы данные по безопасности применения РТМ для всех пациентов, получивших по крайней мере одну инфузию препарата. Всем пациентам проводилось стандартное обследование в соответствии с диагнозом до назначения терапии РТМ. Доза РТМ на введение определялась из расчета 375 мг/м² площади поверхности тела; препарат вводился один раз в неделю в течение от 1 до 4 последовательных недель в зависимости от количества лимфоцитов CD19, определяемого после инфузии, и переносимости терапии.

Результаты. Среди пациентов, включенных в исследование, 38 (46,9%) имели системную красную волчанку (СКВ), 16 (19,75%) — ювенильный идиопатический артрит, полиартикулярный вариант (из них 14 (87,5%) имели РФ-позитивный вариант ЮИА), 9 (11,1%) — ЮИА с системным началом (сЮИА), 6 (7,4%) — системную склеродермию (ССД), 5 (6,2%) — первичный синдром Шегрена (СШ), 2 (2,5%) — ювенильный дерматомиозит (ЮДМ), 4 (4,9%) — смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ), 1 (1,25%) — ливедоидную васкулопатию. 53 (65,4%) пациентам было проведено более одного курса терапии РТМ, максимальное количество курсов — 10.

Нежелательные реакции (НР) легкой и средней степени тяжести были зарегистрированы у 23 (28,4%) пациентов, включая инфекции верхних дыхательных путей — у 7 (8,6%), инфекции мочевыводящих путей — у 2 (2,5%), легкие инфузионные реакции, которые не требовали прекращения терапии, — у 2 (2,5%), клинически незначимые нейтропении (I–II степени) — у 4 (4,9%), снижение уровня IgG — у 14 (17,5%) пациентов (медиана — 5,5 [4,0; 6,9] г/л). У 2 пациенток с сЮИА была зафиксирована стойкая гипогаммаглобулинемия на протяжении 3 и 5 лет соответственно после последней инфузии РТМ. Частота развития инфекций у пациентов с низким уровнем IgG составила 35,7%, у пациентов с нейтропенией инфекционных осложнений не зарегистрировано. Серьезные НР имели место у 16 (19,7%) пациентов: сепсис — у 4 (4,9%), пневмония — у 3 (3,7%), *herpes zoster* — у 1 (1,2%), серьезные инфузионные реакции — у 2 (2,5%), серьезные постинфузионные реакции в течение 3–10 дней — у 4 (4,9%) (у 3 (3,7%) пациентов — синдром активации макрофагов (САМ), у 1 (1,2%) — геморрагический васкулит). Летальный исход зафиксирован у 2 пациенток с СКВ, течение которой осложнилось САМ до начала терапии ритуксимабом, в связи с неэффективностью терапии. В целом различные НР были зарегистрированы у 55,6% пациентов с сЮИА, у 52,6% пациентов с СКВ, у 50% пациентов с ССД и ЮДМ и у 80% пациентов с первичным СШ. Прекращение терапии из-за серьезных НР наблюдалось у 15 (18,5%) пациентов.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности терапии РТМ при приемлемом профиле безопасности у детей с ревматическими заболеваниями. Применение РТМ требует тщательного мониторинга терапии, прежде всего с учетом риска инфекций, несмотря на то, что в данном исследовании частота инфекционных осложнений была низкой. Снижение уровня IgG наблюдалось у небольшой части пациентов и не коррелировало с частотой инфекций.

Ключевые слова: ритуксимаб, иммуновоспалительные ревматические заболевания, нежелательные реакции. **Для цитирования:** Калед М.И., Никишина И.П., Николаева Е.В., Шаповаленко А.Н., Федоров Е.С., Пачкория Т.Н. Ритуксимаб при ревматических заболеваниях у детей: результаты ретроспективного исследования безопасности терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):208–214.

RITUXIMAB FOR RHEUMATIC DISEASES IN CHILDREN: RESULTS OF A RETROSPECTIVE STUDY OF THE SAFETY OF THERAPY

Maria I. Kaleda, Irina P. Nikishina, Ekaterina V. Nikolaeva, Anna N. Shapovalenko, Evgeny S. Fedorov, Tamari N. Pachkoria

Objective: to analyze the safety of rituximab (RTM) in children with various rheumatic diseases.

Materials and methods. The retrospective study included 81 pediatric patients with a confirmed diagnosis of rheumatic disease. Data on the safety of RTM were analyzed for all patients who received at least one infusion of the drug. All patients underwent a standard clinical, laboratory and instrumental examination in accordance with the verified diagnosis before the appointment of RTM therapy. The dose of RTM for administration was calculated based on 375 mg/m² of body surface area, the drug was administered once a week for 1 to 4 consecutive weeks, depending on the number of CD19 lymphocytes determined after the infusion, and the tolerability of therapy.

Results. Among the patients included in the study, 38 (46.9%) were with systemic lupus erythematosus (SLE), 16 (19.75%) — with juvenile idiopathic arthritis (JIA), polyarticular variant (14 (87.5%) of them — RF-positive), 9 (11.1%) — with juvenile idiopathic arthritis with systemic onset (sJIA), 6 (7.4%) — with systemic sclerosis (SSc),

5 (6.2%) — with primary Sjogren's syndrome, 2 (2.5%) — with juvenile dermatomyositis, 4 (4.9%) — with mixed connective tissue disease, and 1 — with livedoid vasculopathy. 53 (65.4%) patients underwent more than one course of RTM therapy, with a maximum of 10 courses. The total number of infusions was 198. The median time between each course was 182 [156–315] days. RTM was effective in 67 (95%) patients, ineffective in 2 (2.5%) patients with sJIA, 2 (2.5%) patients with SLE and macrophage activation syndrome (MAS).

Adverse reactions (AE) of mild to moderate severity were reported in 23 (28.4%) patients, including upper respiratory tract infections — in 7 (8.6%), urinary tract infections — in 2 (2.5%), mild infusion reactions that did not require discontinuation of therapy — in 2 (2.5%), clinically insignificant neutropenia (I–II degree) — in 4 (4.9%), a decrease in IgG levels — in 14 (17.5%) patients (median — 5.5 [4.0; 6.9] g/l). Two patients with sJIA had persistent hypogammaglobulinemia for 3 and 5 years after the last RTM infusion, respectively. The incidence of infections in patients with low IgG levels was 35.7%, and no cases were registered in patients with neutropenia. Serious AE was reported in 16 (19.7%) patients: sepsis — in 4 (4.9%), pneumonia — in 3 (3.7%), herpes zoster — in 1 (1.2%), serious infusion reactions — in 2 (2.5%), serious postinfusion reactions within 3–10 days — in 4 (4.9%) (in 3 patients (3.7%) — MAS, in 1 (1.2%) — hemorrhagic vasculitis); death was registered in 2 cases of SLE and MAS (therapy of RTM was inefficient). In general, various AE were reported in 55.6% of patients with sJIA, 52.6% of patients with SLE, 50% of patients with SSc and juvenile dermatomyositis, and 80% of patients with primary Sjogren's syndrome. Discontinuation of therapy due to serious AE was observed in 15 (18.5%) patients.

Conclusion. Our study demonstrated that RTM therapy is highly effective with an acceptable safety profile in children with rheumatic diseases.

The safety data obtained indicate the need for careful monitoring of therapy, primarily taking into account the risk of infection, despite the fact that in this study the frequency of infectious complications was not high. A decrease in IgG level was observed in a small proportion of patients and did not correlate with the incidence of infections.

Key words: rituximab, adverse reactions, immune-mediated rheumatic diseases

For reference: Kaleda MI, Nikishina IP, Nikolaeva EV, Shapovalenko AN, Fedorov ES, Pachkoria TN. Rituximab for rheumatic diseases in children: Results of a retrospective study of the safety of therapy. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(2):208–214 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-208-214

В соответствии с данными современных исследований патогенез иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) связан с нарушением В-клеточной иммунологической толерантности к собственным антигенам [1, 2]. Поэтому В-клетки представляются перспективной «мишенью» для терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) при широком круге ИВРЗ [1, 3].

Большинство исследований, посвященных практическим аспектам анти-В-клеточной терапии, связаны с изучением эффективности и безопасности препарата ритуксимаб (РТМ), моноклонального химерного антитела к антигену CD20 [1, 3]. Хороший клинический эффект терапии РТМ у больных с ИВРЗ обусловлен быстрой и длительной деплецией В-клеток в периферической крови, что коррелирует со значительным снижением активности заболевания, начиная с ранних сроков после начала терапии [1, 2, 3].

РТМ официально зарегистрирован для лечения у взрослых пациентов ревматоидного артрита (РА), АНЦА-ассоциированных системных васкулитов (гранулематоза с полиангиитом и микроскопического полиангиита), вульгарной пузырчатки и используется по незарегистрированным показаниям («off-label») для лечения широкого круга ИВРЗ, включая системную красную волчанку (СКВ), системную склеродермию (ССД), синдром Шегрена (СШ), дермато/полимиозит (ДМ/ПМ), криоглобулинемический васкулит [3]. Однако РТМ существенно реже используется у детей и подростков в связи с серьезными ограничениями в педиатрической ревматологии по назначению препаратов, имеющих статус «off-label». В настоящее время этот препарат одобрен только FDA (The U.S. Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) при гранулематозе с полиангиитом и микроскопическом полиангиите у детей в возрасте от 2 лет и старше [4]. В то же время имеются многочисленные данные, свидетельствующие об успешном применении РТМ в педиатрической ревматологии для лечения ИВРЗ и других аутоиммунных заболеваний [5–7]. РТМ включен в Международные рекомендации по диагностике, мониторингу и терапии СКВ с ювенильным началом [8], отечественные клинические рекомендации по лечению СКВ у детей [9], а также в клинические рекомендации по лечению ЮИА, серопозитивного по РФ [10], ЮИА с системным

началом (сЮИА) [11]. В рекомендациях ACR (American College of Rheumatology, Американская коллегия ревматологов) по терапии отдельных субтипов ЮИА подчеркивается необходимость обсуждения возможности раннего назначения РТМ как перспективного подхода к терапии серопозитивного ЮИА [12]. Нам представляется целесообразным проанализировать безопасность РТМ у детей с различными ИВРЗ.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включен 81 пациент детского возраста с подтвержденным диагнозом ИВРЗ. РТМ назначался при недостаточной эффективности терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) или в тех случаях, когда изначально имелись факторы неблагоприятного прогноза за счет высокой активности заболевания. Были проанализированы данные по безопасности применения РТМ для всех пациентов, которые получили по крайней мере одну инфузию препарата. Всем пациентам проводилось стандартное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование в соответствии с верифицированным диагнозом до назначения терапии РТМ. Доза РТМ на введение определялась из расчета 375 мг/м² площади поверхности тела; препарат вводился один раз в неделю в течение от 1 до 4 последовательных недель в зависимости от количества лимфоцитов CD19, определяемого после инфузии, и переносимости терапии. Родители пациентов подписывали информированное согласие на применение РТМ в связи со статусом препарата «off-label», согласие на использование персональных данных. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой.

Результаты

Среди пациентов, включенных в исследование, 38 (46,9%) имели СКВ, 16 (19,75%) — ЮИА, полиартикулярный вариант (из них 14 (87,5%) имели РФ-позитивный вариант ЮИА), 9 (11,1%) — сЮИА, 6 (7,4%) — ССД, 5 (6,2%) — первичный СШ, 2 (2,5%) — ювенильный дерматомиозит (ЮДМ), 4 (4,9%) — смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ), 1 (1,25%) — ливедоидную

васкулопатию. Большинство пациентов были девочки – 69 (85,2%). Медиана возраста начала заболевания составляла 11,6 [7,9; 14,3] года, медиана возраста начала терапии – 15,2 [12,5; 16,85] года, медиана длительности заболевания – 2,8 [1,0; 4,6] года. 95% пациентов имели предшествующий опыт применения глюкокортикоидов (ГК), в том числе 58% – в высоких дозах и внутривенно. Все пациенты получали синтетические БПВП, в том числе 57,7% – более одного препарата: 53,5% пациентов получали метотрексат, 45,1% – гидроксихлорохин, 22,5% – микофенолата мофетил, 21% – азатиоприн, 19,7% – циклофосфан, 9,8% – циклоспорин А, 4,2% – лефлуномид. 23,9% пациентов имели опыт предшествующей терапии другими ГИБП (пациенты с полиартикулярным вариантом ЮИА и с сЮИА) с развитием вторичной неэффективности/непереносимости терапии либо с СШ при полиартикулярном ЮИА, что потребовало отмены терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО- α). 53 (65,4%) пациентам было выполнено более одного курса терапии РТМ, максимальное количество курсов – 10. Общее количество инфузий составило 198. Медиана длительности интервала между каждым курсом РТМ составляла 182 [156–315] дня. РТМ был эффективен у 67 (95%) пациентов, неэффективен – у 2 (2,5%) пациенток с сЮИА и 2 (2,5%) пациенток с СКВ и синдромом активации макрофагов (САМ).

Нежелательные реакции (НР) были зарегистрированы у 23 (28,4%) пациентов (рис. 1), включая инфекции верхних дыхательных путей – у 7 (8,6%), инфекции мочевыводящих путей – у 2 (2,5%), легкие инфузионные реакции, которые не требовали прекращения терапии, – у 2 (2,5%), клинически незначимые нейтропении (I–II степени) – у 4 (4,9%), снижение уровня IgG – у 14 (17,5%) пациентов (медиана – 5,5 [4,0; 6,9] г/л). У 2 пациенток с сЮИА была зафиксирована стойкая гипогаммаглобулинемия на протяжении 3 и 5 лет соответственно после последней инфузии РТМ. Повышенная относительно популяционных сезонных показателей частота развития инфекций у пациентов с низким уровнем IgG составила 35,7%, у пациентов с нейтропенией инфекционных осложнений не зарегистрировано. Серьезные НР были выявлены в общей сложности у 16 (19,7%) пациентов: сепсис – у 4 (4,9%), пневмония – у 3 (3,7%), herpes zoster – у 1 (1,2%), серьезные инфузионные реакции – у 2 (2,5%), серьезные

постинфузионные реакции – у 4 (4,9%) (у 3 (3,7%) пациентов – САМ, у 1 (1,2%) – геморрагический васкулит). Постинфузионные реакции фиксировались на сроках от 2 до 10 дней после введения РТМ, во всех случаях в качестве первого признака наблюдались обширные поражения кожных покровов с быстрым положительным ответом на внутривенное введение ГК (рис. 2, 3). Летальный исход зафиксирован у 2 пациенток с СКВ, течение которой осложнилось САМ до начала терапии РТМ, через 8 и 10 недель после введения РТМ, назначение которого оказалось неэффективным. В целом различные НР были зарегистрированы у 55,6% пациентов с сЮИА, у 52,6% пациентов с СКВ, у 50% пациентов с ССД и ЮДМ и у 80% пациентов с первичным СШ. Прекращение терапии из-за серьезных НР наблюдалось у 15 (18,5%) пациентов.

Обсуждение

В настоящее время накоплен большой позитивный опыт по применению РТМ у детей с ИВРЗ при рефрактерности к стандартной терапии [13, 14, 15], в первую очередь при СКВ [16–20], в том числе в России [21–24]. В нашем исследовании терапия РТМ дала отчетливый положительный результат у 95% пациентов. Введение препарата осуществлялось из расчета 375 мг/м² площади поверхности тела на инфузию, еженедельно, от 1 до 4 инфузий последовательно на курс (данная схема продемонстрировала свою эффективность в ряде исследований [14, 23, 24]) либо с интервалом в 2 недели [17], что не оказывало негативного эффекта на ее результат.

Данные по безопасности РТМ у детей с ИВРЗ противоречивы (табл. 1). Наиболее распространенными НР у детей были легкие инфузионные реакции и инфекции [14–20, 23], что соответствует частоте этих осложнений у взрослых [3, 25, 26, 27].

В исследовании А. Tambralli и соавт. [14] зарегистрировано небольшое число инфузионных реакций (5,6% от общего числа инфузий), которое в большинстве случаев не препятствовало проведению последующих введений РТМ с развитием повторных эпизодов инфузионной реакции при хорошей эффективности терапии. О. Nwobi и соавт. [20], которые изучали применение РТМ у 51 пациента с люпус-нефритом,

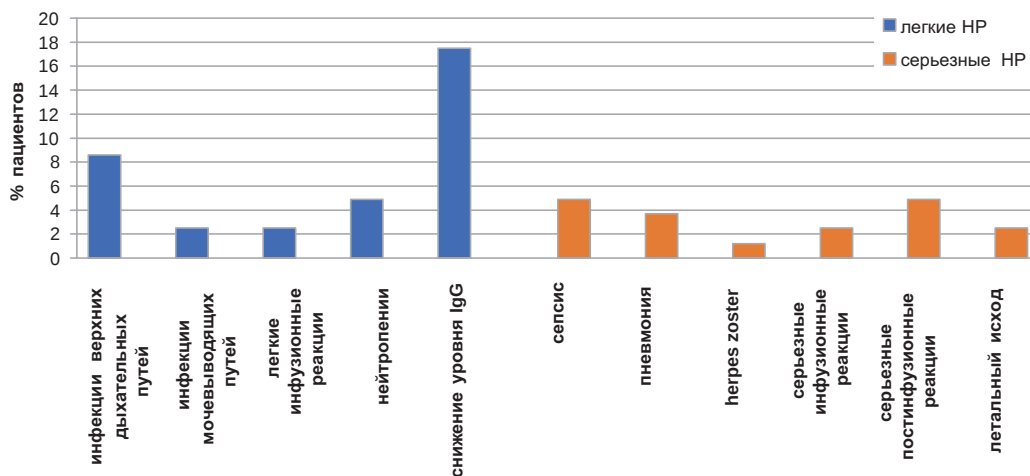


Рис. 1. Структура нежелательных реакций в исследуемой группе пациентов



Рис. 2. Поражение кожи в рамках САМ, развившегося у пациента 9 лет с диагнозом СКВ на 8-е сутки после инфузии РТМ (5-й курс, 1-я инфузия).

А. высыпания в области лица, Б – высыпания на спине

Рис. 3. Поражение кожи в рамках геморрагического кожного васкулита у пациентки 17 лет с диагнозом первичный СШ, развившегося на 2-е сутки после инфузии РТМ (2-й курс, 1-я инфузия)

Таблица 1. Частота нежелательных реакций на фоне терапии ритуксимабом у детей с ИВРЗ

Нежелательная реакция	% пациентов	Авторы публикации
Инфузионные реакции	Не зафиксировано	El-Hallak и соавт. [5]
	Не зафиксировано	Tzaribachev и соавт [13]
	17,3%*	Tambralli и соавт [14]
	15,4%	Ale'ed и соавт. [17]
	6%	Watson и соавт. [19]
	50%	Nwobi и соавт. [20]
	Не зафиксировано	Алексеева и соавт. [21]
	63%	Костик и соавт. [22]
Серьезные инфекции	40%	Legeay соавт. [27]
	30%	El-Hallak и соавт. [5]
	19,2%	Tambralli и соавт. [14]
	7,7%	Ale'ed A и соавт. [17]
	6,7%	Nwobi и соавт. [20]
	7,3%	Алексеева и соавт. [21]
	18%	Willems и соавт. [28]
	78%	Kavcic и соавт. [29]
Гипогаммаглобулинемия	22%	Taxter и соавт. [30]
	40%	Tzaribachev и соавт. [13]
	12,5%	Tambralli и соавт. [14]
	2%	Watson L и соавт. [19]
Цитопении	66,7%	Алексеева и соавт. [21]
	2,9%**	Tambralli и соавт [14]
	41,7%	Алексеева и соавт. [21]
	45,5%	Willems и соавт. [28]

Примечание: * – 5,6% от общего числа инфузий; ** – зафиксированы только фебрильные нейтропении

отмечают легкие инфузионные реакции (тошнота, кожный зуд, общее недомогание) примерно у половины пациентов, что потребовало снижения скорости введения препарата и выполнения дополнительной премедикации ГК [20]. М. М. Костик и соавт. [22] обращают внимание на частое развитие инфузионных реакций на 1–2-е введение РТМ, которые не потребовали, тем не менее, отмены терапии. По данным С. Legeay и соавт. [27], в большинстве наблюдений инфузионные реакции были легкой степени (т.е. не требовали прерывания инфузии более чем на 1 час), и наличие реакции на первое введение РТМ не было предиктором повышенного риска повторных реакций. Риск НР не коррелировал с введенной дозой, но ассоциировался с более высокими значениями абсолютного числа лимфоцитов, как это было ранее продемонстрировано у взрослых пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями [31]. Полагают, что медленная скорость введения с последующим прогрессирующим увеличением скорости инфузии может предотвратить эту НР [27], хотя сравнительные исследования по безопасности инфузий РТМ в зависимости от скорости введения не выявили нарастания частоты инфузионных реакций при большей скорости введения [32]. Среди наших пациентов частота инфузионных реакций была невелика — суммарно 5,0%, включая 2 легкие инфузионные реакции и 2 серьезные, потребовавшие отмены терапии. У всех наших пациентов использовалась методика медленного введения РТМ.

Другой группой распространенных НР, зафиксированных по данным анализируемой литературы, являются инфекции. Педиатрические данные о связи терапии РТМ с повышенным риском серьезных инфекций в основном ограничиваются сообщениями о случаях и небольших сериях наблюдений [5, 20, 21, 28]. Однако следует подчеркнуть, что все случаи серьезных инфекций связаны с прогностически неблагоприятным течением основного заболевания, требующим поликомпонентной иммуносупрессивной терапии. В исследовании М. Kavcic и соавт. [29] отмечена низкая частота инфекционных осложнений у пациентов с ИВРЗ по сравнению с другими заболеваниями с преобладанием бактериальных инфекций — 7,3% (4,7% — генерализованная бактериальная инфекция, 1,1% — herpes simplex, 0,4% — цитомегаловирусная инфекция, 1,1% — кандидомикоз). По данным А. Taxter и соавт. [30], предшествующее применение циклофосфана не влияло на риск развития инфекции. Частота серьезных инфекций при ИВРЗ у детей, по данным А. Tambralli и соавт. [14], составила 86,9/1000 пациенто-лет, для пациентов с СКВ — 90,8/1000 пациенто-лет, что было сопоставимо с предыдущими исследованиями у детей с СКВ, получавшими циклофосфан. В исследовании Е. И. Алексеевой и соавт. [21] все пациенты получали терапию ко-тримоксазолом для профилактики пневмоцистной пневмонии.

Другой проблемой, связанной с применением РТМ, является развитие гипогаммаглобулинемии и цитопений. В исследовании по применению РТМ у взрослых пациентов нейтропении фиксировались редко (11 из 103 пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, 5 из 167 пациентов с СКВ); данные по развитию гипогаммаглобулинемии отсутствуют [3]. М. Willems и соавт. [28] отметили развитие цитопении у 5 из 11 пациенток с СКВ, получавших РТМ, в том числе сочетания тромбоцитопении и лимфопении

(у 3 пациентов) и тромбоцитопении и нейтропении (у 2 пациентов). В исследовании А. Tambralli и соавт. [14] выявлены 3 случая (на 104 пациента) фебрильной нейтропении, развившейся отсроченно — через 3, 5 и 8 месяцев после инфузии РТМ. По данным L. Watson и соавт. [19], среди пациентов с ювенильным дебютом СКВ только 2% нуждались в инфузии внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) в связи с развитием гипогаммаглобулинемии. По данным А. Taxter и соавт. [30], только очень значительная гипогаммаглобулинемия (снижение уровня IgG ниже 400 мг/дл) ассоциировалась с повышенным риском присоединения инфекции. В целом частота гипогаммаглобулинемии среди наблюдавшихся нами пациентов составила 17,5%. Во всех случаях пациенты получали инфузии ВВИГ, что, вероятно, повлияло на отсутствие связи гипогаммаглобулинемии с частотой инфекционных осложнений. Имеются данные о том, что комбинация ВВИГ и РТМ не повышает частоты НР, способствует более долгосрочному позитивному ответу на терапию, в том числе у пациентов детского возраста [28].

В нашем исследовании были зарегистрированы системные серьезные постинфузионные реакции в течение 3–10 дней у 4 пациентов, у 3 из которых развился САМ (2 пациента с диагнозом СКВ, 1 — с первичным СШ), у 1 пациентки с первичным СШ — геморрагический васкулит. В исследовании М. М. Костики и соавт. [22] зафиксирован единственный случай развития САМ на 3-й день после первой инфузии РТМ. Обнаруженное в ряде исследований развитие цитопении и фебрильной нейтропении требует более детального анализа в плане вероятного САМ у этих пациентов [14, 28]. В нашем исследовании зафиксированы 2 летальных исхода у пациенток с СКВ, осложнившейся САМ до начала терапии РТМ. С учетом тяжести течения основного заболевания мы полагаем отсутствие связи летального исхода непосредственно с введением РТМ.

В целом наше исследование продемонстрировало наличие НР приблизительно в половине всех наблюдений за исключением первичного СШ (80% пациентов с НР), что несколько отличается от данных, полученных у взрослых пациентов [3].

Таким образом, полученные нами данные и анализ литературы свидетельствуют о высокой эффективности терапии РТМ и о приемлемом профиле безопасности у детей с ИВРЗ.

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 выполнено в рамках фундаментальной научной темы № АААА-А19–119021190149–0 «Эволюция ранних артритов и разработка инновационных технологий фармакотерапии ревматических заболеваний у детей и взрослых» в лаборатории ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ. Перспективы анти-В-клеточной терапии в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(5):539-548. [Nasonov EL. Prospects for anti-B-cell therapy in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(5):539-548 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-539-548
- Rosenblum MD, Remedios KA, Abbas AK. Mechanisms of human autoimmunity. *J Clin Invest*. 2015;125(6):2228-2233. doi: 10.1172/JCI78088
- Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Ананьева ЛП, Васильев ВИ, Соловьев СК, Авдеева АС. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(Прил 1):1-40. [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, Vasilyev VI, Solovyev SK, Avdeeva AS. Prospects for anti-B-cell therapy in immune-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(Suppl 1):1-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40
- FDA approves first treatment for children with rare diseases that cause inflammation of small blood vessels. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-children-rare-diseases-cause-inflammation-small-blood-vessels> (Accessed: 12th February 2020).
- El-Hallak M, Binstadt BA, Leichtner AM, Bennett CM, Neufeld EJ, Fuhlbrigge RC, et al. Clinical effects and safety of rituximab for treatment of refractory pediatric autoimmune diseases. *J Pediatr*. 2007;150(4):376-382. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.10.067
- Giulino LB, Brussel JB, Neufeld EJ. Treatment with Rituximab in benign and malignant hematologic disorders in children. *J Pediatr*. 2007;150(4):338-344. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.12.038
- Арефьева АН. Применение ритуксимаба при системной красной волчанке у детей: обзор литературы. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(5):578-583. [Arefyeva AN. Use of rituximab in systemic lupus erythematosus in children: a review. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(5):578-583 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-578-583
- Groot N, de Graeff N, Avcin T, Bader-Meunier B, Brogan P, Dolezalova P, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1788-1796. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210960
- Алексеева ЕИ, Дворяковская ТМ, Никишина ИП, Денисова РВ, Подчерняева НС, Сухоруких ОА, и др. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 2. *Вопросы современной педиатрии*. 2018;17(2):110-125. [Alekseeva EI, Dvoryakovskaya TM, Nikishina IP, Denisova RV, Podchernyaeva NS, Sukhorukikh OA, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical recommendations. Part 2. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2018;17(2):110-125 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v17i2.1877
- Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Алексеева ЕИ, Валиева СИ, Бзарова ТМ, Никишина ИП. Ювенильный артрит: клинические рекомендации. 2017. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Alekseeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, Nikishina IP. Juvenile arthritis: Clinical recommendations. 2017 (In Russ.)]. URL: http://www.pediatrussia.ru/sites/default/files/file/kr_yua.pdf.
- Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Алексеева ЕИ, Валиева СИ, Бзарова ТМ, Никишина ИП, и др. Юношеский артрит с системным началом: клинические рекомендации. 2017. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Alekseeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, Nikishina IP, et al. Juvenile arthritis with systemic onset: Clinical recommendations. 2017 (In Russ.)]. URL: http://www.pediatrussia.ru/sites/default/files/file/kr_yuassn.pdf.
- Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Therapeutic approaches for non-systemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(6):717-734. doi: 10.1002/acr.23870
- Tzaribachev N, Koetter I, Kuemmerle-Deschner JB, Schedel J. Rituximab for the treatment of refractory pediatric autoimmune diseases: a case series. *Cases Journal*. 2009;2:6609. doi: 10.4076/1757-1626-2-6609
- Tambralli A, Beukelman T, Cron RQ, Stoll ML. Safety and efficacy of Rituximab in childhood-onset systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2015;42(3):541-546. doi: 10.3899/jrheum.140863
- Jansson AF, Sengler C, Kuemmerle-Deschner J, Gruhn B, Kranz AB, Lehmann H, et al. B cell depletion for autoimmune diseases in paediatric patients. *Clin Rheumatol*. 2011;30(1):87-97. doi: 10.1007/s10067-010-1630-0
- Lehman TJ, Singh C, Ramanathan A, Alperin R, Adams A, Barinstein L, et al. Prolonged improvement of childhood onset systemic lupus erythematosus following systematic administration of rituximab and cyclophosphamide. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014;12:3. doi: 10.1186/1546-0096-12-3
- Ale'ed A, Alsonbul A, Al-Mayouf SM. Safety and efficacy of combined cyclophosphamide and rituximab treatment in recalcitrant childhood lupus. *Rheumatol Int*. 2014;34(4):529-533. doi: 10.1007/s00296-013-2896-8
- Podolskaya A, Stadermann M, Pilkington C, Marks SD, Tullus K. B cell depletion therapy for 19 patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Arch Dis Child*. 2008;93(5):401-406. doi: 10.1136/adc.2007.126276
- Watson L, Beresford MW, Maynes C, Pilkington C, Marks SD, Glackin Y, et al. The indications, efficacy and adverse events of rituximab in a large cohort of patients with juvenile-onset SLE. *Lupus*. 2015;24(1):10-17. doi: 10.1177/0961203314547793
- Nwobi O, Abitbol CL, Chandar J, Seeherunvong W, Zilleruelo G. Rituximab therapy for juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*. 2008;23(3):413-419. doi: 10.1007/s00467-007-0694-9
- Алексеева ЕИ, Денисова РВ, Валиева СИ, Бзарова ТМ, Слепцова ТВ, Чомахидзе АМ, и др. Эффективность и безопасность ритуксимаба у детей с системной красной волчанкой: результаты ретроспективного исследования серии случаев. *Вопросы современной педиатрии*. 2016;15(5):497-504. [Alekseeva EI, Denisova RV, Valieva SI, Bzarova TM, Sleptsova TV, Chomakhidze AM, et al. Efficacy and safety of rituximab in children with systemic lupus erythematosus: results of a retrospective study of a series of cases. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2016;15(5):497-504 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1624
- Костик ММ, Кучинская ЕМ, Абдурегимова ФН, Гурина ОП, Калашникова ОВ, Часнык ВГ. Опыт применения ритуксимаба у детей с системной красной волчанкой: ретроспективное исследование серии случаев. *Вопросы современной педиатрии*. 2016;15(3):295-300. [Kostik MM, Kuchinskaya EM, Abduragimova FN, Gurina OP, Kalashnikova OV, Chasnyk VG. Experience with rituximab in children with systemic lupus erythematosus: a retrospective study of a series of cases. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2016;15(3):295-300 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1567
- Alekseeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, Semikina EL, Isaeva KB, Lisitsyn AO, et al. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2011;30(9):1163-1172. doi: 10.1007/s10067-011-1720-7
- Каледа МИ, Никишина ИП, Латыпова АН. Опыт диагностики и лечения синдрома Шегрена у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2019;98(3):99-104. [Kaleda MI, Nikishina IP, Latypova AN. Experience in the diagnosis and treatment of Sjogren's syndrome in children. *Journal "Pediatria" named*

- after G.N. Speransky. 2019;98(3):99-104 (In Russ)]. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-74-82
25. Van Vollenhoven RF, Schechtman J, Szczepanski LJ, Fleischmann R, Hazleman B, Nash P, et al. Safety and tolerability of rituximab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: Results from the dose-ranging assessment international clinical evaluation of rituximab in rheumatoid arthritis (DANCER) study. *Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology in San Diego, California (November 12–17, 2005)*. 2005;45:1922.
 26. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):1215-1226. doi: 10.1002/art.34359
 27. Legeay C, Bittencourt H, Haddad E, Spiesser-Robelet L, Thépot-Seegers V, Therrien R. A retrospective study on infusion-related reactions to Rituximab in a heterogeneous pediatric population. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2017;22(5):369-374. doi: 10.5863/1551-6776-22.5.369
 28. Willems M, Haddad E, Niaudet P, Koné-Paut I, Bensman A, Cochat P, et al. Rituximab therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Pediatr*. 2006;148(5):623-627. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.01.041
 29. Kavcic M, Fisher BT, Seif AE, Li Y, Huang YS, Walker D, et al. Leveraging administrative data to monitor rituximab use in 2875 patients at 42 freestanding children's hospitals across the United States. *J Pediatr*. 2013;162(6):1252-1258. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.11.038
 30. Taxter A, Sullivan KE, Burnham J. Immunologic monitoring and infectious complications in pediatric rheumatology patients treated with Rituximab. *2013 ACR/ARHP Annual Meeting*. URL: <https://acrabstracts.org/abstract/immunologic-monitoring-and-infectiouscomplications-in-pediatric-rheumatology-patients-treated-with-rituximab>.
 31. Shipp MA. Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Who has "high-risk" disease? *Blood*. 1994;83(5):1165-1173.
 32. Hartinger JM, Satrapová V, Hrušková Z, Tesař V. Tolerance and safety of rapid 2-hour infusion of rituximab in patients with kidney-affecting autoimmune diseases and glomerulonephritides: a single-centre experience. *Eur J Hosp Pharm*. 2019;26(4):210-213. doi: 10.1136/ejhp-2017-001454

Каледа М.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0513-6826>
Нишкина И.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1842-0348>
Николаева Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6906-0621>
Шаповаленко А.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1648-7848>
Федоров Е.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2282-1745>
Пачкорья Т.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6183-8630>

Осложнения открывающей угол высокой тибиальной остеотомии. Анализ причин и пути их устранения

В.Е. Бялик, С.А. Макаров, Е.И. Бялик, В.А. Нестеренко, М.Р. Нурмухаметов

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, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Бялик Валерий Евгеньевич,
DoctorBjalik@yandex.ru

Contacts: Valerii Bialik,
DoctorBjalik@yandex.ru

Поступила 21.09.2020
Принята 13.11.2020

Цель исследования — изучить осложнения открывающей угол высокой тибиальной остеотомии (ОУВТО) у пациентов, перенесших данную операцию в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Материалы и методы. В исследование были включены 43 пациента с первичным и вторичным остеоартритом (ОА) коленного сустава (КС) I–III стадии, которым была выполнена ОУВТО в период с 2005 по 2019 г. Операцию выполняли по стандартной методике с применением коротких пластин с фиксированным спейсером (в 5 случаях — Puddu I поколения, в 24 — Puddu II поколения, в 17 — Osteomed) и костной пластикой. Выявленные характерные для ОУВТО осложнения разделили на связанные с этапом остеотомии, с фиксацией и с костной пластикой. Для оценки результата изучали изменение интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), а также состояние КС по шкале Knee Society Score (KSS) до операции, по прошествии 3 месяцев и 1 года после ОУВТО.

Результаты. В 15 (32,7%) случаях были диагностированы 26 осложнений. Из них 21 (81,0%) осложнение связано с фиксацией, 2 (7,7%) — с этапом остеотомии, 2 (7,7%) — с костной пластикой остеотомического клина, 1 (3,6%) осложнение — местное. Через 3 месяца после операции у пациентов без осложнений статистически значимо больше снижалась интенсивность боли по ВАШ ($p=0,0005$) и улучшался общий счет KSS ($p=0,0023$). Через 1 год после ОУВТО отличные и хорошие результаты были получены у 96,7% пациентов без осложнений и у 60% пациентов, перенесших осложнения. Всего через 1 год после операции были выявлены 43,5% отличных, 41,3% хороших и 15,2% удовлетворительных результатов.

Выводы. ОУВТО — высокоэффективный метод хирургического лечения ОА КС, позволяющий в 84,8% случаев получить отличный и хороший результаты лечения через 1 год после операции. Выполнение ОУВТО с фиксацией высоты остеотомического клина при помощи коротких пластин с фиксированным спейсером и костной пластикой в 32,7% случаев сопряжено с развитием осложнений. Для улучшения результатов ОУВТО необходимо совершенствовать хирургическую технику операции и фиксатор.

Ключевые слова: открывающая угол высокая тибиальная остеотомия, остеоартрит, коленный сустав, осложнения, фиксатор, костная пластика, остеотомический клин

Для цитирования: Бялик ВЕ, Макаров СА, Бялик ЕИ, Нестеренко ВА, Нурмухаметов МР. Осложнения открывающей угол высокой тибиальной остеотомии. Анализ причин и пути их устранения. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59 (2): 215–224.

COMPLICATIONS OF OPEN WEDGE HIGH TIBIAL OSTEOTOMY. ANALYSIS OF THE CAUSES OF COMPLICATIONS AND WAYS TO ELIMINATE THEM

Valerii E. Bialik, Sergey A. Makarov, Evgeniy I. Bialik, Vadim A. Nesterenko, Maksim R. Nurmukhametov

Objective — to study the complications of open wedge high tibial osteotomy (OWHTO) in patients who underwent this surgery in the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology.

Materials and methods. The study included 43 patients (46 knee joints) with primary and secondary OA of the knee of I–III stages, who underwent OWHTO in the period from 2005 to 2019. The operation was performed according to the standard technique using short spacer plates (Puddu I (5 times) and II generation (24 times), Osteomed (17 times)) and bone grafting. The identified OWHTO specific complications were divided into those related to the osteotomy, fixation, and bone grafting. To assess the result, we studied the change in pain according to the Visual Analog Scale (VAS), as well as the functional and objective state of the knee according to the Knee Society Score (KSS) before surgery, after 3 months and 1 year after surgery.

Results. In 15 (32.7%) cases have been diagnosed 26 complications. Of these, 21 (81.0%) were associated with fixation, 2 (7.7%) with the osteotomy 2 (7.7%) with bone grafting of the osteotomy gap, and 1 (3.6%) a local complication. Patients without complications had a statistically significantly better decrease in pain intensity according to VAS ($p=0.0005$), and an improvement in the total score of KSS ($p=0.0023$) one year after surgery. Outcomes were also better in patients without complications: 96.7% excellent and good results versus 60.0% in patients with complications one year after OWHTO. In total, we had 43.5% excellent, 41.3% good and 15.2% satisfactory results one year after surgery.

Conclusions. OWHTO is a highly effective method of surgical treatment of the osteoarthritis of the knee, which allows to obtain an excellent and good treatment result in 84.8% of cases one year after surgery. Performing OWHTO with fixing the height of the osteotomy gap using short spacer plates and bone grafting in 32.7% of cases is associated with the development of complications. To improve the results of OWHTO, it is necessary to improve the surgical technique and fixator.

Key words: open wedge high tibial osteotomy, osteoarthritis, knee joint, complications, fixator, bone grafting, osteotomy gap

For citation: Bialik VE, Makarov SA, Bialik EI, Nesterenko VA, Nurmukhametov MR. Complications of open wedge high tibial osteotomy. Analysis of the causes of complications and ways to eliminate them. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):215–224 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-215-224

Открывающая угол высокая тиббиальная остеотомия (ОУВТО) — сустав-сберегающий хирургический метод лечения остеоартрита (ОА) коленного сустава (КС), суть которого заключается в восстановлении механической оси нижней конечности с перенесением нагрузки с пораженного медиального отдела КС на интактный латеральный. Корректно выполненная операция приводит к уменьшению или полному купированию боли, улучшению функции КС, замедлению прогрессирования ОА и отдалению тотального эндопротезирования. В настоящее время известны отдаленные результаты ОУВТО, демонстрирующие высокую эффективность этой операции. Так, P. Schuster и соавт. [1] выполнили ОУВТО у 79 пациентов с ОА медиального отдела КС III–IV стадии и через 10 лет получили хорошие результаты в 81,7% случаев. По данным M. Daees и соавт. [2], за тот же период наблюдения выживаемость результата ОУВТО составила 88%.

Однако как любое хирургическое вмешательство ОУВТО связана с развитием общих, таких как тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей, тромбоэмболия ветвей легочной артерии (ТЭЛА), инфаркт миокарда, инсульт [3–9], местных (глубокая и/или поверхностная инфекция, гематома [3–12]) и специфических для данной операции осложнений [3–29]. Среди последних выделяют переломы латерального тиббиального плато и разрывы латеральной кортикальной петли с распространением линии перелома на суставную поверхность и без такового, которые встречаются с частотой до 35% случаев как в интраоперационном, так и в послеоперационном периоде [3, 4, 5, 7, 8, 11, 13–27]; замедленные сращения и несращения после переломов латерального тиббиального плато и в их отсутствие — до 22,4% случаев [4, 12, 15, 16, 23, 24, 25, 29]; боль в области имплантированной пластины — до 60,0% случаев [6, 7, 14, 15, 21, 22]; переломы металлофиксаторов при замедленных сращениях и несращениях [4, 5, 6, 9–12, 15, 16, 21, 24, 28, 29] и потерю коррекции — до 15,2% [4, 7, 10, 11, 18, 21, 24, 27].

Целью данного исследования было изучение осложнений ОУВТО у пациентов, перенесших данную операцию в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Материалы и методы

В лаборатории ревмоортопедии и реабилитации ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой за период



Рис. 1. Направитель для остеотомии фиксирован передней и задней направляющими спицами, задан угол атаки

с 2005 по 2019 г. было выполнено 46 ОУВТО у 43 пациентов. **Критериями включения** были: интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) >40 мм; изолированный ОА медиального отдела КС любой стадии без костных дефектов; варусная деформация КС в пределах 15° ; неэффективность предшествовавших консервативных методов лечения; отсутствие изменений или I–II стадия ОА в пателло-фemorальном сочленении; интактный латеральный тиббиофemorальный отдел КС; амплитуда движений $>100^\circ$; высокая степень исходной функциональной активности пациента. **Критерии исключения:** тяжелые сопутствующие соматические заболевания; предшествующая инфекция; пателло-фemorальный ОА III–IV стадии; ОА латерального тиббиофemorального отдела любой стадии; ОА тазобедренного или голеностопного сустава II–IV стадии на стороне предполагаемой операции; индекс массы тела (ИМТ) >40 кг/м²; ограничение сгибания в КС $>25^\circ$; ограничение разгибания в КС $>10^\circ$; отсутствие латерального мениска.

На момент выполнения ОУВТО средний возраст пациентов составил $56,2 \pm 12,1$ года (от 26 до 77 лет), ИМТ — $28,8 \pm 3,8$ кг/м² (от 22,8 до 37,6 кг/м²). Соотношение мужчин и женщин было 1,7:1.

ОУВТО была выполнена у 27 пациентов (30 КС) с первичным ОА КС, у 10 — с посттравматическим ОА, у 4 — с вторичным гонартрозом на фоне ревматоидного артрита, и по 1 случаю — при псориатическом артрите и болезни Кенига.

Стадию ОА оценивали в соответствии с классификацией Kellgren — Lawtence по рентгенограммам КС в прямой и боковой проекциях. I стадия была диагностирована в 2 коленных суставах, II стадия — в 22, III стадия — в 22 КС.

Для предоперационного планирования использовали телерентгенограмму нижней конечности, по которой рассчитывали необходимый угол коррекции при помощи метода Миниаци.

ОУВТО выполняли по стандартной методике [30]. Для этого после осуществления спинально-эпидуральной анестезии пациента укладывали в положении на спине с разогнутыми ногами на рентген-прозрачном ортопедическом столе. После 3-кратной обработки нижней конечности раствором антисептика, отделяли операционное поле стерильным одноразовым бельем. Далее создавали доступ к медиальной поверхности большеберцовой кости (ББК) длиной 5–7 см, начиная на 1 см ниже медиальной суставной щели КС посередине между бугристостью и заднемедиальным краем ББК. Сухожилия поверхностной «гусиной лапки» частично отделяли в месте их прикрепления к надкостнице и отводили кзади, обнажая дистальное место прикрепления поверхностной порции медиальной боковой связки и задний край ББК. Субпериостально выделяли передний и задний края ББК. Далее под контролем электронно-оптического преобразователя (ЭОП) вводили направляющую спицу косо снизу вверх от центра медиальной поверхности ББК к латеральной, ориентируя ее на вершунку головки малоберцовой кости. Введение спицы завершали, когда она достигала точки, расположенной на 1,5 см ниже суставной щели латерального тиббио-фemorального отдела КС, на 0,5 см кнутри от латерального кортикального слоя ББК на уровне верхней трети проксимального тиббио-фибулярного сочленения. Затем на спицу устанавливали направлятель для остеотомии, который под контролем ЭОП в прямой и боковой проекциях, фиксировали передней и задней направляющими спицами в ББК с отклонением около 15° (рис. 1).



А



Б



В

Рис. 2. Короткие пластины с фиксированным спейсером: А – Puddu I поколения; Б – Puddu II поколения; В – Osteomed

По выбранному углу атаки осуществляли остеотомию по нижней поверхности установленного направителя при помощи осцилляторной пилы. Остеотомию заднего кортикального слоя проводили при помощи остеотома шириной в 0,5 дюйма. Выполняли остеотомию под контролем ЭОП в пределах 7–10 мм задне-наружного кортикального слоя ББК.

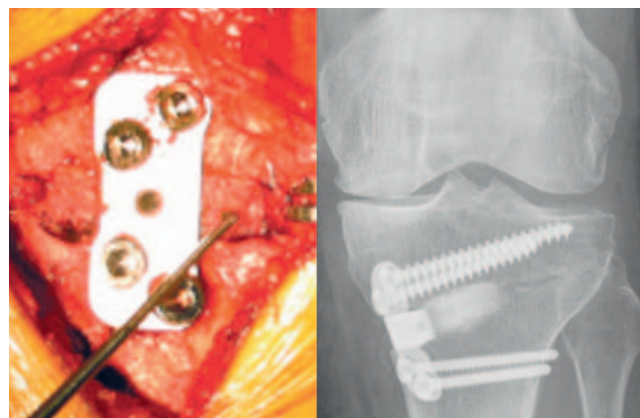
После завершения остеотомии приступали к этапу расклинивания проксимального и дистального фрагментов ББК при помощи двойного расклинивающего остеотома Джека, медленно закручивая винт шестигранной 3,5 мм отверткой. После достижения необходимого угла коррекции остеотом Джека удаляли из клина и устанавливали в него измеритель высоты остеотомического клина (osteotomy wedge trials), контролируя механическую ось нижней конечности при помощи ЭОП.

Когда искомый угол коррекции был достигнут, удаляли рукоятку с измерителя высоты, оставляя его внутри клина для сохранения достигнутой коррекции. Далее осуществляли фиксацию высоты остеотомического клина одной из следующих коротких пластин с фиксированным спейсером: Puddu I поколения (5 операций), Puddu II поколения (24 операции), Osteomed (17 операций), – которые продемонстрированы на рисунке 2.

Выбранную пластину (размер спейсера должен соответствовать высоте созданного остеотомического клина) устанавливали в переднемедиальном положении, выполняли рассверливание и фиксировали винтами, после чего удаляли измеритель высоты остеотомического клина.

Костную пластику осуществляли при высоте остеотомического клина более 10 мм. Использовали ауто-трансплантат из крыла подвздошной кости (25 случаев) либо биодеградируемый остеозамещающий материал β-трикальцийфосфат (ChronOs Inject – в 8 случаях, ChronOs в виде блоков – в 6 случаях). В оставшихся 7 случаях костную пластику не выполняли. Вид операционной раны перед ушиванием и послеоперационный рентген-контроль представлены на рисунке 3. В завершение операции осуществляли обильное промывание операционной раны физиологическим раствором хлорида натрия, после чего ушивали её послойно наглухо.

Сразу после операции на нижние конечности накладывали компрессионный трикотаж, укладывали ногу в возвышенное положение, осуществляли криотерапию области оперированного КС, одевали иммобилизирующий



А

Б

Рис. 3. Вид операционной раны перед ушиванием (А) и послеоперационный рентген-контроль (Б)

ортез в положении 0° разгибания. На следующий день после операции выполняли перевязку операционной раны, рентген-контроль оперированного КС в прямой и боковой проекциях, после чего проводили активизацию больных в пределах больничной койки (мобилизация надколенника, а также статические упражнения для мышц бедра и голени) и палаты (ходьба с дополнительной опорой на костыли либо ходунки), разрешали пассивную разработку движений в КС на аппарате роботизированной механотерапии Artromot.

Выявленные характерные для ОУВТО осложнения разделили в соответствии с этапами операции на связанные с остеотомией, с фиксацией и с костной пластикой.

Результат лечения оценивали в зависимости от изменения интенсивности боли по ВАШ, функционального (ФС) и объективного (ОС) счета шкалы Knee Society Score (KSS), как это представлено в таблице 1.

В случаях несоответствия интенсивности боли по ВАШ общему счету KSS приоритет при оценке результата отдавали интенсивности боли.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., США). Для описательной части определяли среднее

Таблица 1. Оценка результатов лечения в зависимости от изменения интенсивности боли и показателей KSS

Результат	Боль по ВАШ (мм)	KSS (баллы)		
		ФС	ОС	Общий счет
Отличный	0–19	86–100	86–100	≥171
Хороший	20–39	71–85	71–85	141–170
Удовлетворительный	40–59	51–70	51–70	101–140
Неудовлетворительный	≥60	≤50	≤50	≤100

арифметическое, стандартное отклонение, медиану, 25-й и 75-й перцентили, частоту в процентах. Анализ сравнения интенсивности боли по ВАШ, изменения ФС, ОС и общего счета KSS между группами осуществляли по методу Манна – Уитни. Сравнение результатов у пациентов, имевших и не имевших осложнения, выполнено при помощи критерия Пирсона χ^2 . Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

После 15 из 46 операций (32,7%) были диагностированы 26 осложнений, при этом у 5 больных было выявлено более 1 осложнения. Общих осложнений (инсульт, инфаркт миокарда, ТГВ, ТЭЛА) не было. У 1 пациента через 6 недель после операции развилась глубокая инфекция. Осложнения, характерные для ОУВТО, представлены на рисунке 4.

К осложнениям, связанным с этапом остеотомии, отнесли 2 интраоперационно произошедших перелома латерального тибияльного плато с распространением линии перелома на суставную поверхность (4,4%). Среди осложнений, связанных с фиксацией, были 2 перелома латерального тибияльного плато (4,4%), случившиеся в послеоперационном периоде (между выпиской пациентов из стационара и 2-месячным рентген-контролем), 5 потерь коррекции (10,9%), 3 перелома фиксатора (6,5%) и 11 случаев боли в области имплантированной пластины (24,0%). Осложнения, связанные с костной пластикой остеотомического клина, включали 1 несращение после перелома латерального тибияльного плато (2,2%), случившегося в послеоперационном периоде, и 1 случай нарушения полимеризации жидкой формы β -трикальцийфосфата (2,2%), который привел к развитию глубокой инфекции.

Из представленной структуры следует, что в 21 из 26 случаев (81,0%) осложнения были связаны с фиксацией высоты остеотомического клина, по 2 (7,7%) случая — с этапом остеотомии и костной пластикой, и в 1 (3,6%) случае отмечались местные осложнения.

Переломы латерального тибияльного плато, выявленные интраоперационно, возникали при расклинивании проксимального и дистального фрагментов ББК. Эти переломы были диагностированы в момент ЭОП-контроля и не представляли опасности ввиду возможности остеосинтеза во время фиксации высоты остеотомического клина. В одном случае перелом консолидировался в срок, был получен хороший функциональный результат лечения. Во втором случае у пациента П. помимо перелома латерального тибияльного плато, произошло нарушение полимеризации β -трикальцийфосфата, что через 6 недель после операции привело к формированию свища с отделяемым, состоящим из биодеградируемого остеозамещающего материала; присоединилась глубокая инфекция. Больной прошел курс антибактериальной терапии моксифлоксацином по 400 мг/сут. в течение 6 недель, на фоне которой инфекцию удалось купировать, свищ закрылся. У данного пациента перелом консолидировался в срок, но произошла потеря коррекции (рис. 5).

Через 1 год после ОУВТО у пациента П. был выявлен удовлетворительный результат операции. Однако через 2,5 года после операции у больного случился рецидив симптомов ОА КС ввиду чего было выполнено удаление металлоконструкции и тотальное эндопротезирование КС с удовлетворительным функциональным результатом.

Переломы латерального тибияльного плато, произошедшие в послеоперационном периоде, представляют большую опасность, чем интраоперационные, поскольку происходят, когда пациент уже частично нагружает ногу и находится, как правило, за пределами стационара. Эти



Рис. 4. Структура осложнений, характерных для ОУВТО



А

Б

В

Г

Рис. 5. Пациент П., рентгенограммы КС: до операции (А); интраоперационный перелом латерального тибияльного плато (Б); потеря коррекции после череды осложнений (В); через 2,5 года после ОУВТО (Г)



А

Б

В

Г

Рис. 6. Послеоперационный перелом латерального тибияльного плато и его последствия. Рентгенограмма КС до (А), сразу после ОУВТО (Б), через 2,5 месяца (В) и 6 месяцев (Г) после операции

переломы могут приводить к каскаду осложнений: боли в области имплантированной пластины, замедленному сращению и/или несращению, перелому фиксатора; потере коррекции. В нашем исследовании у обоих пациентов, имевших послеоперационные переломы латерального тибияльного плато, наблюдали вышеперечисленные осложнения. В одном случае перелом консолидировался к 6-му месяцу, был получен удовлетворительный результат лечения. Второму пациенту (рис. 6), понадобилась повторная операция.

Из представленных рентгенограмм очевидно, что перелом латерального тибияльного плато произошел в послеоперационном периоде, был выявлен на контрольной рентгенограмме через 2,5 месяца после операции и сопровождался потерей коррекции. К 6-му месяцу признаков консолидации не было, произошел усталостный перелом винта, увеличилась варусная деформация (усугубление потери коррекции). В итоге данному больному была выполнена повторная операция, заключающаяся в удалении фиксатора, костной пластике остеотомического клина аутоотрансплантатом из крыла подвздошной кости и на-костном остеосинтезе опорной мышечелковой пластиной.

Перелом консолидировался в течение следующих 6 месяцев, к настоящему времени (4 года) у пациента сохраняется удовлетворительный результат операции.

Помимо трех описанных случаев, еще у 2 пациентов была диагностирована потеря коррекции в отсутствие переломов. Рентгенограммы одного из них представлены на рисунке 7.

Из представленных снимков видно, что к 6-му месяцу наблюдали не только потерю коррекции, но и усталостный перелом винтов в проксимальном фрагменте ББК. У данного больного через 1 год после операции был получен хороший функциональный результат лечения. У другой больной с потерей коррекции без перелома получен хороший результат лечения. На наш взгляд, все случаи потери коррекции стали следствием замедленного сращения остеотомического клина.

Боль в области имплантированной пластины — наименее серьезное, но самое частое из диагностированных осложнений, — была выявлена у 11 (24,0%) пациентов и требовала периодического приема анальгетических препаратов (мелоксикам либо эторикоксиб 1–2 раза в неделю и реже. Удаление металлоконструкции выполняли в среднем через



Рис. 7. Рентгенограммы пациента с потерей коррекции без переломов: А – до операции; Б – сразу после операции; В – через 3 месяца после ОУВТО; Г – через 6 месяцев после ОУВТО

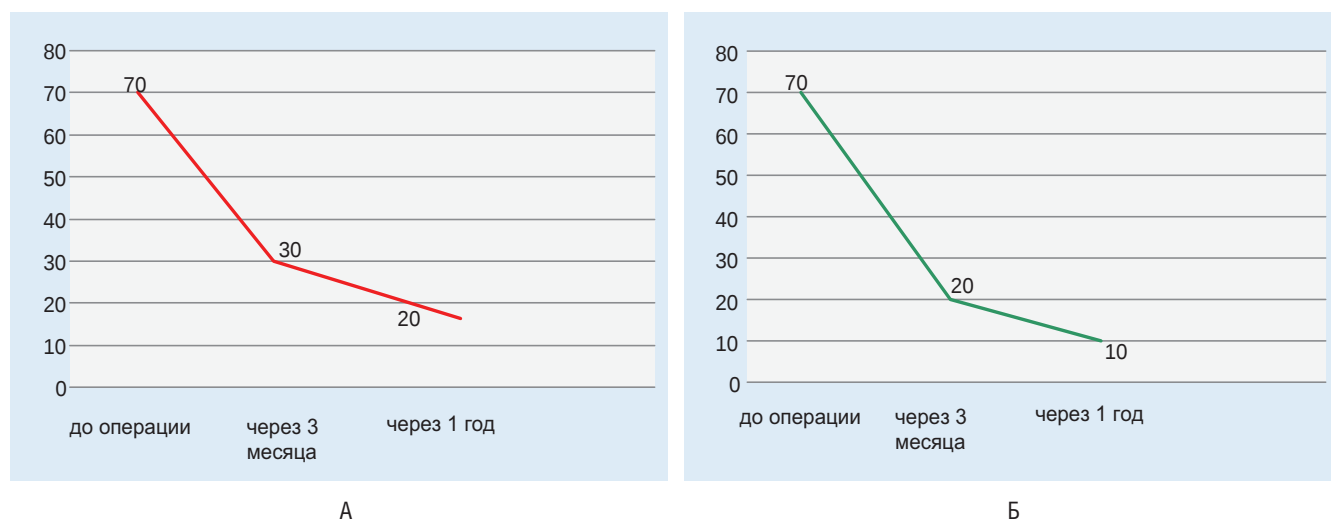


Рис. 8. Изменение медианы интенсивности боли по ВАШ в течение года после ОУВТО у пациентов с осложнениями (А) и без осложнений (Б)

12–18 месяцев после ОУВТО, что в 8 из 11 случаев привело к полному купированию боли. Однако у 3 пациентов боль в области ранее имплантированной пластины сохранилась, как и потребность в периодическом приеме НПВП.

Несмотря на большое число осложнений, у всех пациентов в течение первого года после ОУВТО было отмечено снижение интенсивности боли по ВАШ (рис. 8).

До операции медиана интенсивности боли в КС составляла 70 [60; 80] мм у пациентов, имевших впоследствии осложнения, и 70 [60; 70] мм – у пациентов без осложнений. В дальнейшем у пациентов, перенесших осложнения, интенсивность боли была статистически значимо выше, чем у пациентов без осложнений: соответственно 30 [25; 40] мм и 20 [15; 25] мм через 3 месяца ($p=0,0024$), 20 [20; 40] мм и 10 [0; 20] мм – по прошествии года после ОУВТО ($p=0,0005$).

Изменение общего счета KSS у больных, перенесших осложнения, и больных без осложнений представлено на рисунке 9.

Исходно у пациентов, перенесших впоследствии осложнения, общий счет KSS был незначительно ниже, чем у пациентов без осложнений: соответственно 95 [83; 131] и 109 [93; 136] баллов. После операции этот разрыв

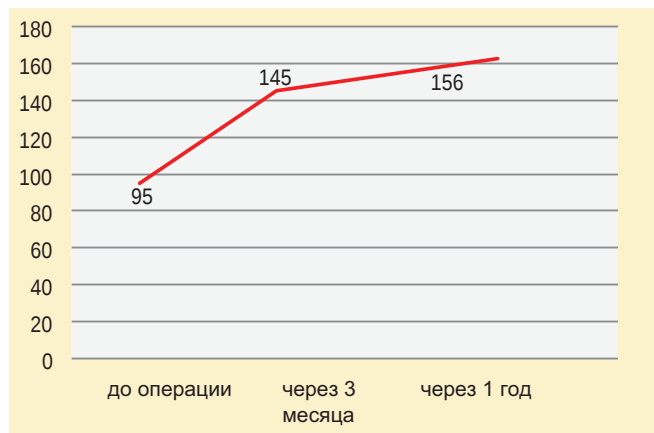
увеличился, и через 3 месяца медиана составляла 145 [129; 161] и 171 [150; 178] балл ($p=0,0016$), а через 1 год – 156 [135; 171] и 180 [164; 190] баллов соответственно ($p=0,0023$).

Через 1 год после операции в 20 случаях наблюдали отличные, в 19 – хорошие и в 7 – удовлетворительные результаты (табл. 2).

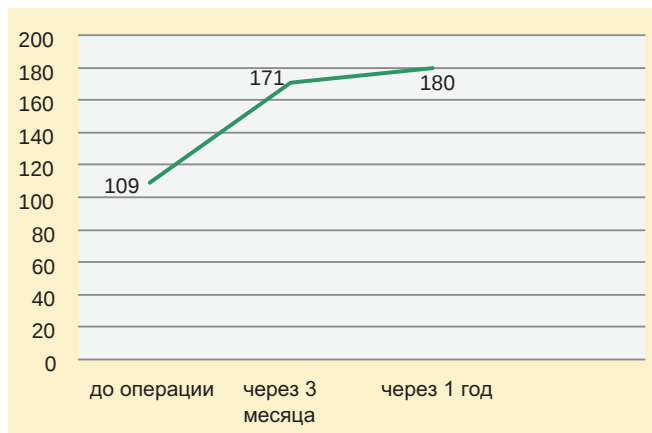
При этом отличный результат у пациентов, перенесших осложнения, был получен лишь в 6,6% случаев, тогда как в группе без осложнений – в 61,3% ($p=0,00046$).

Обсуждение

За последние два десятилетия в подавляющем большинстве работ, посвященных ОУВТО, описан минимум 1 перелом латерального тибияльного плато или разрыв латеральной кортикальной петли [3–5, 7, 8, 11, 13–27]. В нашем исследовании разрывы латеральной кортикальной петли отсутствовали, а переломы латерального тибияльного плато были диагностированы в 2 случаях интраоперационно и еще дважды – в послеоперационном периоде. В изученной международной литературе мы не нашли описания причин развития интраоперационных переломов латерального тибияльного плато. В нескольких исследованиях



А

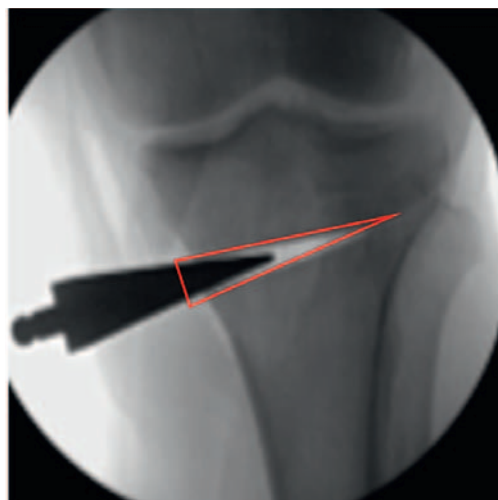


Б

Рис. 9. Изменение медианы общего счета KSS в течение года после ОУВТО у пациентов с осложнениями (А) и без осложнений (Б)

Таблица 2. Результаты ОУВТО через 1 год после операции

Результаты	Пациенты с осложнениями		Пациенты без осложнений		Всего	
	п	%	п	%	п	%
Отличный	1	6,6%	19	61,3%	20	43,5%
Хороший	8	53,4%	11	35,4%	19	41,3%
Удовлетворительный	6	40,0%	1	3,3%	7	15,2%
Всего	15	100%	31	100%	46	100%



А



Б



В

Рис. 10. Создание вершины остеотомического клина треугольной формы (А) и клинические примеры переломов латерального тибияльного плато, случившихся интраоперационно (Б) и в послеоперационном периоде (В)

ученые разделяют интра- и послеоперационные переломы латерального тибияльного плато на три типа в зависимости от направления линии перелома для определения перспектив их сращения [17, 19, 20, 23, 25]. Эти работы помогают понять последствия таких переломов, но не позволяют установить причину их развития.

В процессе анализа переломов латерального тибияльного плато мы обратили внимание на то, что независимо от времени развития перелома (интраоперационно или по прошествии нескольких недель после ОУВТО) он всегда начинается из вершины остеотомического клина либо в непосредственной близости от нее. При выполнении ОУВТО по стандартному методу пропилил формирует прямую линию, из окончания которой в процессе расклинивания проксимального и дистального фрагментов ББК, формируется вершина клина, имеющая треугольную форму

(рис. 10), что и создает предпосылку к перелому на данном уровне.

Причину развития этих переломов объясняет теория упругости, согласно которой остроугольные конструкции (вершина остеотомического клина) концентрируют в себе напряжения, стремящиеся к бесконечности [31]. Наличие пластических свойств у костной ткани препятствует обращению напряжений в бесконечность, но они достигают высоких значений. При этом максимальные напряжения возникают в непосредственной близости от вершины клина и ограничиваются весьма небольшой частью площади поперечного сечения (имеют местный характер). По мере увеличения высоты остеотомического клина растет концентрация напряжений в его вершине, соответственно возрастает и вероятность снижения предела усталости — появления переломов [32]. При ОУВТО это происходит

на этапе расклинивания проксимального и дистального фрагментов ББК, при этом рядом исследователей отмечено, что высота остеотомического клина >10 мм ассоциирована с худшими результатами операции и большим числом осложнений [4, 5, 7, 8, 17, 19]. Не менее опасно увеличение концентрации напряжений в клине при действии нагрузок, периодически меняющихся во времени (например, при ходьбе на костылях с частичной опорой на оперированную ногу). При этом чем больше масса тела пациента, тем сильнее напряжения, возникающие в вершшке клина. Некоторые исследователи отмечали, что $ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$ является предиктором потенциальной неудачи ОУВТО [4, 28]. Таким образом, развитие при ОУВТО переломов латерального тибияльного плато и разрывов латеральной кортикальной петли является следствием формирования в остроугольной вершшке остеотомического клина больших напряжений. Соответственно, для профилактики данного осложнения необходимо модифицировать хирургическую технику выполнения ОУВТО (изменить форму вершшки остеотомического клина).

Осложнения, связанные с фиксацией, составили 81,0% от общего числа осложнений в нашем исследовании (переломы латерального тибияльного плато в послеоперационном периоде, перелом металлофиксатора, потеря коррекции, боль в области имплантированной пластины). Несмотря на то, что другие исследователи не выделяют отдельно осложнения, связанные с фиксацией, представленные в их работах данные о результатах применения коротких пластин со спейсером для стабилизации костных фрагментов после ОУВТО, аналогичны нашим [4, 5, 8, 14, 27, 28].

Мы считаем, что причиной развития осложнений, связанных с фиксацией, служит сочетание увеличения напряжений в вершшке остеотомического клина при частичной опоре на ногу с недостаточной первичной стабильностью остеосинтеза короткими пластинами с фиксированным спейсером. Суть заключается в том, что в соответствии с биомеханическим опытом Blecha L. D. и соавт. [33], травматологи-ортопеды стремятся располагать пластину в антеромедиальном положении, поскольку

в нем снижается стрессовая нагрузка на костную ткань около клина и увеличивается стабильность фиксации по сравнению с медиальным положением пластины [33]. Но переднемедиальное положение пластины сопровождается аналогичным расположением спейсера, при этом формируется закон рычага с двумя неравными плечами, и появляются раскачивающие силы в клине (рис. 11).

Расстояние от точки опоры до линии действия силы является плечом этой силы. Рычаг находится в равновесии, если приложенные к нему силы F_1 и F_2 сбалансированы и вращают его в противоположных направлениях. Модули сил обратно пропорциональны плечам этих сил, что может быть отображено в формуле: $F_1/F_2 = l_2/l_1$. Точкой опоры при ОУВТО становится латеральная кортикальная петля. В случае фиксации высоты остеотомического клина пластиной с фиксированным спейсером в переднемедиальном положении формируются 2 неравных плеча, и более длинное и высокое располагается в заднемедиальном отделе, поэтому достаточно приложить относительно небольшую силу, для того чтобы возникла микроподвижность фиксирующей конструкции. Следовательно, для стабилизации остеосинтеза после ОУВТО из переднемедиального положения, короткая пластина с фиксированным спейсером должна выдерживать запредельные нагрузки, особенно если пациент имеет избыточную массу тела, или высота остеотомического клина >10 мм, о чем косвенно упоминается в ряде клинических работ [4, 5, 7, 8, 17, 19, 28]. Итак, сочетание вышеперечисленных факторов может приводить к развитию переломов латерального тибияльного плато в послеоперационном периоде, боли в области имплантированной пластины, переломам фиксаторов, замедленным сращениям и несращениям, потере коррекции. Таким образом, для ликвидации этих осложнений необходимо устранить длинное плечо рычага (перенести спейсер из передне-медиального в задне-медиальное положение) и увеличить первичную стабильность фиксации.

Костная пластика остеотомического клина также является этапом операции, который может привести к осложнениям. Большая часть исследователей, описывающих

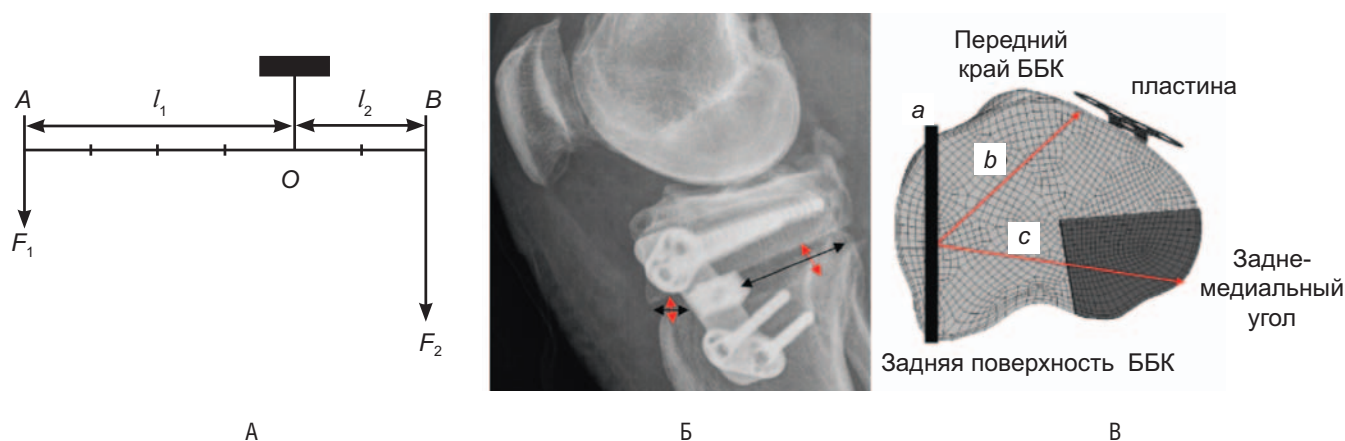


Рис. 11. Формирование рычага в области остеотомического клина при ОУВТО.

А – схематическое изображение закона рычага (О – точка опоры; F_1 – легкий груз; F_2 – тяжелый груз; l_1 – плечо легкого груза; l_2 – плечо тяжелого груза). Для уравнивания большой силы, приложенной к точке В, достаточно приложить небольшое усилие к длинному плечу точки А;

Б – расположение короткой пластины с фиксированным спейсером в антеромедиальном положении. Очевидна разница в высоте и длине передней и задней части клина;

В – аксиальная проекция ББК после ОУВТО (а – граница латеральной кортикальной петли (точка опоры); b – короткое плечо передней части клина; c – длинное плечо задней части клина). Заднемедиальный угол выделен другим цветом, поскольку эта зона имеет наибольшую высоту в клине и является нагрузочной

этот этап, выполняют костную пластику при любой высоте клина [4, 12, 13, 18, 27, 29, 34], другие осуществляют ее в зависимости от высоты остеотомического клина. Так, одни авторы применяли костную пластику при высоте клина более 7,5 мм [14, 26], другие — при высоте более 10 мм [19, 35, 36]. Мы считаем, что единственным преимуществом костной пластики аутоотрансплантатом является оптимизация процесса сращения остеотомического клина. Отрицательные стороны: дополнительная хирургическая травма; увеличивается продолжительность операции; возможен лизис аутоотрансплантата; на первом этапе сращения происходит резорбция костной ткани [38], ввиду чего костная пластика не влияет на первичную стабильность; боль в области взятия трансплантата. Костная пластика за счет биодеградируемых остеозамещающих материалов также не влияет на первичную стабильность [13, 37]. Недостатками последних являются стоимость, и то, что они не всегда превращаются в костную ткань. Частота замедленных сращений и несращений при использовании аутоотрансплантата составляет 2,6%, аллотрансплантата — 4,6%, для биодеградируемых остеозамещающих материалов — от 0% (гидроксиапатит) до 21,6% (Bioglass), для трикальцийфосфата — 5,2%. В случаях, когда ОУВТО была выполнена без костной пластики, частота замедленных сращений и несращений составила 1,3% [10]. Таким образом, этап костной пластики является недостатком выполнения ОУВТО, который следует устранить.

Несмотря на развитие осложнений у 15 пациентов, неудовлетворительных результатов в течение первого года после ОУВТО не было. У всех пациентов было отмечено снижение интенсивности боли и улучшение функции КС, более выраженное при отсутствии осложнений. У пациентов, перенесших осложнения, отличный и хороший результаты лечения были достигнуты в 60%, а у пациентов без осложнений — в 96,7% случаев. Это подчеркивает

принципиальную необходимость в совершенствовании хирургической техники и фиксации высоты остеотомического клина, что позволит значимо улучшить результаты ОУВТО.

Выводы

1. ОУВТО — высокоэффективный метод хирургического лечения ОА КС, позволяющий добиться снижения интенсивности боли и улучшения функции КС к 3-му месяцу и в 84,8% случаев — получить отличный и хороший результаты лечения через 1 год после операции.

2. Выполнение ОУВТО с фиксацией высоты остеотомического клина при помощи коротких пластин с фиксированным спейсером и костной пластикой в 32,7% случаев сопряжено с развитием осложнений, 88,7% из которых связаны непосредственно с хирургической техникой выполнения операции и фиксацией высоты остеотомического клина.

3. Для улучшения результатов ОУВТО необходимо модифицировать хирургическую технику операции, перенести расположение спейсера из передне-медиального в задне-медиальное положение в остеотомическом клине и улучшить качество первичной стабильности фиксатора.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schuster P, Geblein M, Schlumberger M, Mayer P, Mayr R, Oremek D, et al. Ten-year results of medial open-wedge high tibial osteotomy and chondral resurfacing in severe medial osteoarthritis and varus malalignment. *Am J Sports Med.* 2018;46(6):1362-1370. doi: 10.1177/0363546518758016
- Darees M, Putman S, Brosset T, Roumazielle T, Pasquier G, Migaud H. Opening-wedge high tibial osteotomy performed with locking plate fixation (TomoFix) and early weight-bearing but without filling the defect. A concise follow-up note of 48 cases at 10 years' follow-up. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2018;104(4):477-480. doi: 10.1016/j.otsr.2017.12.021
- Dexel J, Fritzsche H, Beyer F, Harman MK, Lützner J. Open-wedge high tibial osteotomy: incidence of lateral cortex fractures and influence of fixation device on osteotomy healing. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017;25(3):832-837. doi: 10.1007/s00167-015-3730-5
- Miller BS, Downie B, McDonough EB, Wojtys EM. Complications after medial opening wedge high tibial osteotomy. *Arthroscopy.* 2009;25(6):639-646. doi: 10.1016/j.arthro.2008.12.020
- Nelissen EM, van Langelaan EJ, Nelissen RGHH. Stability of medial opening wedge high tibial osteotomy: a failure analysis. *Int Orthop.* 2010;34:217-223. doi: 10.1007/s00264-009-0723-3
- Roberson TA, Momaya AM, Adams K, Long CD, Tokish JM, Wyland DJ. High tibial osteotomy performed with all-peek implants demonstrates similar outcomes but less hardware removal at minimum 2-year follow-up compared with metal plates. *Orthop J Sports Med.* 2018;6(3):1-5. doi: 10.1177/2325967117749584
- Seo SS, Kim OG, Seo JH, Kim DH, Kim YG, Lee IS. Complications and short-term outcomes of medial opening wedge high tibial osteotomy using a locking plate for medial osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Relat Res.* 2016;28(4):289-296. doi: 10.5792/ksrr.16.028
- Spahn G. Complications in high tibial (medial opening wedge) osteotomy. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2003;124:649-653. doi: 10.1007/s00402-003-0588-7
- Woodacre T, Ricketts M, Evans JT, Pavlou G, Schranz P, Hockings M, et al. Complications associated with opening wedge high tibial osteotomy — A review of the literature and of 15 years of experience. *Knee.* 2015;23(2):276-282. doi: 10.1016/j.knee.2015.09.018
- Lash NJ, Feller JA, Batty LM, Wasiak J, Richmond AK, et al. Bone grafts and bone substitutes for opening-wedge osteotomies of the knee: A systematic review. *Arthroscopy.* 2015;31(4):720-730.
- Song EK, Seon JK, Park SJ, Jeong MS. The complications of high tibial osteotomy closing- versus opening-wedge methods. *J Bone Joint Surg Br.* 2010; 92-B(9):1245-1252.
- Valkering KP, van den Bekerom MPJ, Kappelhoff FM, Albers GHR. Complications after TomoFix medial opening wedge high tibial osteotomy. *J Knee Surg.* 2009;22(3):218-225.
- Asik M, Sen C, Kilic B, Goksan SB, Ciftci F, Taser OF. High tibial osteotomy with Puddu plate for the treatment of varus gonarthrosis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2006;14(10):948-954. doi: 10.1007/s00167-006-0074-1
- Brouwer RW, Bierma-Zeinstra SM, van Raaij TM, Verhaar JA. Osteotomy for medial compartment arthritis of the knee using a closing wedge or an opening wedge controlled by a Puddu plate.

- A one-year randomised, controlled study. *J Bone Joint Surg (Br)*. 2006;88(11):1454-1459.
15. Cotic M, Vogt S, Hinterwimmer S, Feucht MJ, Slotta-Huspenina J, Schuster T, et al. A matched-pair comparison of two different locking plates for valgus-producing medial open-wedge high tibial osteotomy: peek-carbon composite plate versus titanium plate. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014;23(7):2032-2040. doi: 10.1007/s00167-014-2914-8
 16. Cotic M, Vogt S, Feucht MJ, Saier T, Minzlaff P, Hinterwimmer S, et al. Prospective evaluation of a new plate fixator for valgus-producing medial open-wedge high tibial osteotomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014;23(12):3707-3716. doi: 10.1007/s00167-014-3287-8
 17. Goshima K, Sawaguchi T, Shigemoto K, Iwai S, Nakanishi A, Inoue D, et al. Large opening gaps, unstable hinge fractures, and osteotomy line below the safe zone cause delayed bone healing after open-wedge high tibial osteotomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2019;27(4):1291-1298. doi: 10.1007/s00167-018-5334-3
 18. Jung WH, Chun CW, Lee JH, Ha JH, Kim JH, Jeong JH, et al. Comparative study of medial opening-wedge high tibial osteotomy using 2 different implants. *Arthroscopy*. 2013;29(6):1063-1071.
 19. Kim KI, Kim GB, Kim HJ, Lee SH, Yoon WK. Extra-articular lateral hinge fracture does not affect the outcomes in medial open-wedge high tibial osteotomy using a locked plate system. *Arthroscopy*. 2018;34(12):3246-3255. doi: 10.1016/j.arthro.2018.07.022
 20. Lee OS, Lee YS. Diagnostic value of computed tomography and risk factors for lateral hinge fracture in the open wedge high tibial osteotomy. *Arthroscopy*. 2018;34(4):1032-1043. doi: 10.1016/j.arthro.2017.08.310
 21. Lobenhoffer P, Agneskirchner JD. Improvements in surgical technique of valgus high tibial osteotomy. *Knee Surg. Sports Traumatol Arthrosc*. 2003;11:132-138. doi: 10.1007/s00167-002-0334-7
 22. Niemeyer P, Schmal H, Hauschild O, von Heyden J, Südkamp NP, Köstler W. Open-wedge osteotomy using an internal plate fixator in patients with medial-compartment gonarthrosis and varus malalignment: 3-year results with regard to preoperative arthroscopic and radiographic findings. *Arthroscopy*. 2010;26(12):1607-1616.
 23. Ogawa H, Matsumoto K, Akiyama H. The prevention of a lateral hinge fracture as a complication of a medial opening wedge high tibial osteotomy. A case control study. *Knee*. 2017;99-B(7):887-893. doi: 10.1302/0301-620X.99B7.BJJ-2016-0927.R1
 24. Schrotter S, Gonser CE, Konstantinidis L, Helwig P, Albrecht D. High complication rate after biplanar open-wedge high tibial osteotomy Stabilized with a new spacer plate (Position HTO Plate) without bone substitute. *Arthroscopy*. 2011;27(5):644-652.
 25. Takeuchi R, Ishikawa H, Kumagai K, Yamaguchi Y, Chiba N, Akamatsu Y, et al. Fractures around the lateral cortical hinge after a medial opening-wedge high tibial osteotomy: a new classification of lateral hinge fracture. *Arthroscopy*. 2012;28(1):85-94. doi: 10.1016/j.arthro.2011.06.034
 26. van Raaij MT, Brouwer RW, de Vlieger R, Reijman M, Verhaar JA. Opposite cortical fracture in high tibial osteotomy: Lateral closing compared to the medial opening-wedge technique. *Acta Orthop*. 2008;79:508-514. doi: 10.1080/17453670710015508
 27. Yacobucci GN, Cocking MR. Union of medial opening-wedge high tibial osteotomy using a corticocancellous proximal tibial wedge allograft. *Am J Sports Med*. 2008;36(4):713-719. doi: 10.1177/0363546507312646
 28. Meidinger G, Imhoff AB, Paul J, Kirchhoff C, Sauerschnig M, Hinterwimmer S. May smokers and overweight patients be treated with a medial open-wedge HTO? Risk factors for non-union. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011;19:333-339.
 29. Jung J, Fritzsche H, Beyer F, Harman MK, Lützner J. Open-wedge high tibial osteotomy: Incidence of lateral cortex fractures and influence of fixation device on osteotomy healing. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2017;25(3):832-837. doi: 10.1007/s00167-015-3730-5
 30. Fowler PJ, Tan JL, Brown GA. Medial opening wedge high tibial osteotomy: How I do it. *Oper Tech Sports Med*. 2000;8(1):32-38. doi: 10.1016/s1060-1872(00)80022-2
 31. Барашков ВН, Смолина ИЮ, Путеева ЛЕ, Песцов ДН. Основы теории упругости: учебное пособие. 2012:184. [Barashkov VN, Smolina IYu, Puteeva LE, Pestsov DN. Fundamentals of the theory of elasticity: teaching guide. 2012:184 (In Russ.)].
 32. Феодосьев ВИ. Сопротивление материалов: учебник для вузов; 16-е изд., испр. М.; 2016:543. [Feodosyev VI. Resistance of materials: textbook for universities; 16th ed. 2016:543 (In Russ.)].
 33. Blecha LD, Zambelli PY, Ramaniraka NA, Bourban PE, Månson JA, Pioletti DP. How plate positioning impacts the biomechanics of the open wedge tibial osteotomy; a finite element analysis. *Comput Methods Biomech Biomed Eng*. 2005;8:307-313. doi: 10.1080/10255840500322433
 34. van den Bekerom MP, Patt TW, Kleinhout MY, van der Vis HM, Albers GH. Early complications after high tibial osteotomy: A comparison of two techniques. *J Knee Surg*. 2008;21:68-74.
 35. Altay MA, Ertürk C, Altay N, Mercan AŞ, Sipahioğlu S, Kalender AM, et al. Clinical and radiographic outcomes of medial open-wedge high tibial osteotomy with Anthony-K plate: Prospective minimum five year follow-up data. *Int Orthop*. 2015;40(7):1447-1454. doi: 10.1007/s00264-015-2919-z
 36. Pape D, Kohn D, van Giffen N, Hoffmann A, Seil R, Lorbach O. Differences in fixation stability between spacer plate and plate fixator following high tibial osteotomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2013;21:82-89. doi: 10.1007/s00167-011-1693-8
 37. Niemeyer P, Koestler W, Kaehny C, Kreuz PC, Brooks CJ, Strohm PC, et al. Two-year results of open-wedge high tibial osteotomy with fixation by medial plate fixator for medial compartment arthritis with varus malalignment of the knee. *Arthroscopy*. 2008;24:796-804.

Бялик В.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3745-0924>

Макаров С.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8563-0631>

Бялик Е.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7938-1536>

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

Нурмухаметов М.Р. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6847-6396>

¹ФГАОВ ВО «Российский университет дружбы народов»

117198, Российская Федерация, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

²ГБУЗ г. Москвы

«Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения г. Москвы»

129327, Российская Федерация, Москва, ул. Ленская, 15

³ФГАОВ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет)

119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

'Peoples' Friendship University of Russia (RUDN)

117198, Russian Federation, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6

²City Clinical Hospital named after

A.K. Eramishantsev

²129327, Russian Federation, Moscow, Lenskaya str., 15

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University)

119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Осипянц Рита Александровна, pchelka_maya.07@mail.ru

Contacts: Rita Osipyants, pchelka_maya.07@mail.ru

Поступила 24.04.2020
Принята 16.03.2021

Трудности генно-инженерной биологической терапии у пациента с активным ревматоидным артритом и вторичным амилоидозом с поражением почек (описание клинического случая)

Р.А. Осипянц^{1,2}, М.З. Каневская^{2,3}, Н.Л. Козловская^{1,2}, К.А. Демьянова^{1,2}, М.М. Саидова¹, А.В. Беспалова², Т.Ш. Мирилашвили²

Представлено клиническое наблюдение пациента с активным ревматоидным артритом (РА), резистентным к стандартной базисной терапии, что послужило поводом для назначения ингибитора JAK (Janus kinase) тофацитиниба (Яквинус), а затем генно-инженерного биологического препарата (ГИБП), ингибитора рецепторов интерлейкина-6 (ИЛ-6) тоцилизумаба (Актметра). Данный клинический пример демонстрирует сочетание у одного пациента нескольких осложнений как самой болезни (амилоидной нефропатии с формированием нефротического синдрома (НС) в рамках вторичного АА-амилоидоза), так и базисной терапии (развитие коморбидных инфекций в виде госпитальной пневмонии и инфекционного артрита коленного сустава). Высказывается предположение о дополнительном вкладе НС в развитие инфекционных осложнений у пациентов с РА, получающих иммуносупрессивную терапию. Обсуждаются современные возможности лечения резистентного к терапии РА и целесообразность раннего назначения ГИБП до развития необратимых осложнений, а также возможные трудности терапии, обусловленные иммуносупрессией. Подчеркивается важность профилактических мероприятий по иммунизации пневмококковой вакциной и необходимость коррекции нарушений системы гемостаза у пациентов с РА и НС.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, АА-амилоидоз, генно-инженерные биологические препараты, коморбидные инфекции

Для цитирования: Осипянц РА, Каневская МЗ, Козловская НЛ, Демьянова КА, Саидова ММ, Беспалова АВ, Мирилашвили ТШ. Трудности генно-инженерной биологической терапии у пациента с активным ревматоидным артритом и вторичным амилоидозом с поражением почек (описание клинического случая). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59 (2): 225–228.

DIFFICULTIES OF BIOLOGICAL THERAPY IN THE PATIENT WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS AND SECONDARY RENAL AMYLOIDOSIS: A REPORT OF CLINICAL CASE

Rita A. Osipyants^{1,2}, Marina Z. Kanevskaya^{2,3}, Natalia L. Kozlovskaya^{1,2}, Kseniya A. Demyanova^{1,2}, Maryam M. Saidova¹, Anna V. Bepalova², Temuri Sh. Mirilashvili²

A clinical case of a patient with active rheumatoid arthritis (RA) resistant to standard basic therapy is presented, which served as the reason for the appointment of the target drug — Janus kinase, tofacitinib (Jaquinus) and then biological therapy using anti-IL6 receptor antibody tocilizumab (Actemra). This clinical example demonstrates the patient with the presence of several complications, both the course of the disease — amyloid nephropathy with the development of nephrotic syndrome (NS) as a manifestation of secondary amyloidosis with kidney damage, as well as basic therapy — the presence of comorbid infections with hospital pneumonia and infectious (septic) knee arthritis. An additional contribution of NS to the development of infectious complications in patients with RA receiving immunosuppressive therapy is supposed. Current treatment options for resistant RA and the feasibility of early use of biologics before the development of irreversible complications, as well as the difficulties of therapy and the complications associated with immunosuppression are discussed. Preventive measures for immunization with the anti-pneumococcal vaccine and the need to correct hemostatic disorders in patients with RA and NS are important.

Key words: rheumatoid arthritis, AA-amyloidosis, biologics, comorbid infections

For citation: Osipyants RA, Kanevskaya MZ, Kozlovskaya NL, Demyanova KA, Saidova MM, Bepalova AV, Mirilashvili TSh. Difficulties of biological therapy in the patient with active rheumatoid arthritis and secondary renal amyloidosis: A report of clinical case. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):225–228 (In Russ.).

Doi: 10.47360/1995-4484-2021-225-228

Ревматоидный артрит (РА) — иммуно-воспалительное ревматическое заболевание (ИВРЗ), характеризующееся хроническим эрозивным артритом, системным поражением тканей и органов. Частота патологии почек у пациентов с РА варьирует от 57 до 73% [1, 2, 3]. Поражение почек при РА может быть обусловлено как самим заболеванием, так и лекарственными препаратами, применяющимися для

его лечения. Первая группа нефропатий включает гломерулярную патологию, развивающуюся либо как системное проявление РА, либо как его осложнение — гломерулонефриты (ГН) и амилоидоз соответственно. Вторая группа в большинстве случаев представлена поражением почечного интерстиция и канальцев, обусловленным применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП),

включая тубуло-интерстициальный нефрит и острый канальцевый некроз. Наиболее распространенными видами почечной патологии у больных РА являются вторичный АА-амилоидоз и ГН [4]. У пациентов с РА причиной нефротического синдрома (НС), как правило, является АА-амилоидоз. Вторичный (реактивный) АА-амилоидоз — серьезное жизнеугрожающее осложнение РА, обусловленное хроническим длительно текущим активным системным воспалительным процессом, характеризующееся повышением уровня сывороточного амилоидного белка А (SAA) и распространенным внесклеточным отложением нерастворимого фибриллярного гликопротеида — амилоида — в различных органах [5]. Контроль активности РА позволяет сдерживать выработку SAA, что является важным шагом в лечении амилоидоза. В то же время снижать уровень SAA при активном течении РА с помощью традиционных базисных противовоспалительных препаратов зачастую невозможно [6]. Раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у больных РА с АА-амилоидозом играет ключевую роль в снижении продукции SAA, предотвращении прогрессирования болезни и улучшении прогноза [7]. Ряд исследований демонстрируют высокую эффективность ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО) α и ингибитора ко-стимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт) в терапии АА-амилоидоза [8, 9, 10], однако достичь полной нормализации уровня SAA с их помощью удается не всегда. В свою очередь ингибитор рецепторов интерлейкина-6 (ИЛ-6) тоцилизумаб в большинстве случаев эффективно подавляет выработку острофазовых маркеров воспаления и SAA, а также способствует регрессу амилоидных депозитов, что приводит к уменьшению выраженности клинических симптомов АА-амилоидоза [6, 11]. Однако опыта его использования по этому показанию в нашей стране в настоящее время недостаточно.

Представляем клиническое наблюдение пациента К., 62 лет, инвалида 3-й группы, с ревматоидным артритом, у которого течение РА осложнилось развитием амилоидной нефропатии с формированием НС. Дебют РА — в 2013 г. (57 лет), появилась боль в коленных, плечевых, лучезапястных суставах и мелких суставах кистей. Выявлено умеренное повышение острофазовых маркеров воспаления (СОЭ — 35 мм/ч; С-реактивный белок (СРБ) — 38 мг/л, ревматоидный фактор (РФ) — 310 МЕ/мл, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) >1000 Ед./мл. Установлен диагноз РА, соответствующий критериям ACR/EULAR (2010), назначен метотрексат (МТ) в дозе 10 мг/нед. подкожно (п/к) с повышением дозы до 25 мг/нед. в течение года. В 2016 г. в связи с сохранением активности РА к лечению добавлен метипред в дозе 4 мг/сут. С февраля 2018 г. отмечалось ухудшение состояния, сопровождавшееся снижением массы тела на 10 кг. С июня 2018 г. увеличена доза метипреда до 8 мг/сут., и к терапии добавлен сульфасалазин (ССЗ) в дозе 2000 мг/сут.

В июле 2018 г. произведена госпитализация в МКНЦ им. А. С. Логинова. Отмечалась высокая активность заболевания (6,7 по DAS-28); СОЭ — 80 мм/ч, СРБ — 170 мг/л, АЦЦП >1000 Ед./мл, общий анализ мочи (ОАМ) в норме. Проведена пульс-терапия метипредом по 500 мг № 3, далее получал метипред внутрь по 4–8 мг/сут.; МТ заменен на лефлуномид в дозе 20 мг/сут. Несмотря на это сохранялась высокая активность болезни. С начала декабря 2018 г. появились простудные явления, эпизоды повышения температуры тела до фебрильных цифр (38–39 °С),

проводилась антибактериальная терапия с эффектом. В ноябре 2018 г.: СОЭ — 80 мм/ч, гемоглобин — 96 г/л, СРБ — 49,3 мг/л, РФ — 398 МЕ/мл, ОАМ в норме. На основании отрицательного результата диаскин-теста и нормальной рентгенологической картины органов грудной клетки туберкулез исключен. Принимая во внимание высокую активность заболевания, недостаточную эффективность стандартной терапии БПВП, назначен ингибитор JAK (Janus kinase) тофацитиниб (ТОФА, Яквинус) в дозе 10 мг/сут. после предварительной вакцинации пневмококковой вакциной (Пневмо-23). Через 2 недели после вакцинации пациент отметил повышение температуры тела до 38 °С, которая через несколько дней нормализовалась на фоне приема НПВП.

В феврале 2019 г. впервые был госпитализирован в ГКБ им. А. К. Ерамишанцева для выбора терапии. При поступлении состояние относительно удовлетворительное, положение активное, индекс массы тела (ИМТ) — 19,0 кг/м², температура 36,6 °С, артериальное давление (АД) 112/75 мм рт. ст. При осмотре: отмечена бледность кожных покровов, деформация суставов кистей и коленных суставов за счет пролиферативных изменений, пастозность стоп. По остальным органам и системам отклонений не выявлено. СРБ — 12 мг/л, СОЭ — 50 мм/ч, РФ — 461 МЕ/мл, гемоглобин — 106 г/л, железо — 2,2 мкмоль/л, общий белок — 53 г/л, креатинин — 91 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) — 77 мл/мин/м²; ОАМ: белок — 1 г/л, лейкоциты — 3–5 в поле зрения (п/зр.), эритроциты — 0–1 в п/зр. 15.02.2019 начато лечение ТОФА в дозе 10 мг/сут. в комбинации с лефлуномидом в дозе 20 мг/сут. и метипредом в дозе 8 мг/сут. После первого приема ТОФА в стационаре через 48 ч появилась лихорадка до 38,8 °С, влажный кашель с трудноотделяемой светлой мокротой, одышка при нагрузке. При осмотре: число дыхательных движений (ЧДД) — 20/мин, сатурация кислородом капиллярной крови (SaO₂) — 92%, АД — 91/62 мм рт. ст., число сердечных сокращений (ЧСС) — 90/мин. Отмечался лейкоцитоз 11–15×10⁹/л, СОЭ — 50 мм/ч, СРБ — 214 мг/л, креатинин — 165 мкмоль/л, СКФ — 37 мл/мин/1,73 м², прокальцитонин — 2 нг/мл (норма: <0,5 нг/мл), Д-димер — 1468 нг/мл (норма: <240 нг/мл). По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК): картина двусторонней полисегментарной бронхопневмонии. Данных, свидетельствующих о тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), не получено. Диагностирована внутрибольничная двусторонняя пневмония, реактивная лимфаденопатия средостения. Назначена антибактериальная терапия (цефепим в дозе 4 г/сут., затем меропенем в дозе 3 г + левофлоксацин в дозе 1 г/сут.). В связи с нарастанием дыхательной недостаточности пациент переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), к лечению были добавлены антикоагулянтная (низкомолекулярный гепарин 6000 анти-Ха МЕ/0,6 мл подкожно) и инфузионная терапия. В ОРИТ состояние стабилизировалось: температура тела снизилась, регрессировали лабораторные маркеры воспаления, уменьшились кашель и одышка. На МСКТ ОГК: остаточные явления бронхопневмонии; острофазовые маркеры воспаления нормализовались (СОЭ — 15 мм/ч, СРБ — 4 мг/л). Однако обращали на себя внимание нарастающая гипопроотеинемия (общий белок — 50 г/л, альбумин — 29 г/л), массивная протеинурия (суточная протеинурия — 6,18 г/сут.), нарушение функции почек (креатинин — 198 мкмоль/л,

СКФ — 29–30 мл/мин/1,73 м²). С целью уточнения характера поражения почек выполнена нефробиопсия. Результаты гистологического исследования биоптата почек: в препарате для световой микроскопии 22 клубочка, 1 из которых полностью склерозирован. Клубочки немного увеличены в размерах, в некоторых определяется небольшое расширение мезангия за счет отложения эозинофильных бесклеточных масс. Наблюдаются диффузно-очаговый фиброз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие около 10–15% площади паренхимы. В большинстве канальцев отмечается повреждение эпителия с диффузной утратой «щеточной каймы», ведущее к снижению его высоты и значительному расширению просвета канальцев. При окраске конго красным наблюдается позитивное окрашивание материала, инфильтрирующего клубочки. В поляризованном свете отмечается яблочно-зеленое свечение в проекции отложения бесклеточных масс. Заключение: Амилоидоз почки. Острый канальцевый некроз. С учетом вторичного амилоидоза, осложнившего активный РА, больному начато лечение тоцилизумабом (Актема) в дозе 8 мг/кг в/в 1 раз в 4 нед. Через 2 недели (22.05.2019) после выписки из стационара появились выраженные припухлость и боль в левом коленном суставе, не купирующаяся обезболивающим препаратом, что не позволяло пациенту ходить самостоятельно; увеличились отеки нижних конечностей. При осмотре — состояние тяжелое, обращали на себя внимание транзиторная спутанность сознания, выраженный отек левой нижней конечности от верхней трети бедра до стопы, значимая деформация левого коленного сустава за счет экссудативных изменений. Осмотрен неврологом; для исключения острого нарушения мозгового кровообращения выполнена МСКТ головного мозга — патологии не обнаружено. Для уточнения диагноза проведена ультразвуковая доплерография (УЗДГ) нижних конечностей, не выявившая признаков тромбоза глубоких и поверхностных вен. Для исключения инфекционного (гнояного) артрита выполнена лечебно-диагностическая пункция левого коленного сустава: получено 5 мл вязкой желтой жидкости (гной). С диагнозом «инфекционный артрит левого коленного сустава» пациент госпитализирован в отделение гнойной хирургии. Проведены дренирование коленного сустава с использованием проточно-промывного метода и антибактериальная терапия в течение 2 недель. Ввиду длительной иммобилизации пациента рекомендована активная реабилитация с использованием ходунков и костылей на амбулаторном этапе. После выписки из стационара пациент находился на даче, передвигался при помощи инвалидного кресла. Вскоре родственники сообщили о его внезапной смерти. Аутопсия не проводилась. По всей вероятности, причиной летального исхода могла стать ТЭЛА.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует сочетание у одного пациента нескольких осложнений как самой болезни (формирование НС в рамках амилоидной нефропатии при АА-амилоидозе), так и терапии (развитие коморбидных инфекций в виде госпитальной пневмонии и гнойного артрита коленного сустава) и иллюстрирует сложности лечения в подобных случаях.

Согласно данным литературы, ведущее место среди причин АА-амилоидоза занимает РА, на долю которого приходится более 35% [12]. Почти 95% пациентов с АА-амилоидозом имеют поражение почек, при этом терминальная почечная недостаточность на момент постановки диагноза выявляется в 10% случаев [13]. Развитие вторичного

(АА) амилоидоза чаще наблюдается в первые 15 лет болезни, однако срок появления начальных признаков нефропатии зависит от активности РА: чем она выше, тем быстрее могут развиваться осложнения. Амилоидная нефропатия манифестирует минимальной протеинурией, которая, неуклонно нарастая, приводит к формированию НС с быстрым, в течение 1,5–2 лет, развитием почечной недостаточности. Если пациент до развития амилоидоза страдал артериальной гипертензией, как это часто бывает у лиц старшего возраста, то по мере прогрессирования нефропатии АД снижается, что нередко вызывает удивление врачей и недоверие к изложенным больным анамнестическим данным.

У нашего пациента период от дебюта РА до появления протеинурии составил 6 лет, что отражает высокую активность болезни и тяжесть течения артрита. Низкое АД, констатированное у больного во время всех госпитализаций, быстрое нарастание протеинурии с формированием НС после перенесенной пневмонии подтверждает закономерности течения амилоидной нефропатии. Сложнее обстоит дело с трактовкой нарушения функции почек, которое в данном случае может быть следствием как прогрессирования ренального амилоидоза, так и предшествующей терапии НПВП и антибиотиками, а также сочетания обеих причин, что подтверждено выявленным в нефробиоптате острым канальцевым некрозом, сочетающимся с отложением масс амилоида.

По данным Y. Ocuda и соавт. [14], у пациентов с вторичным амилоидозом, большинство из которых составили больные РА, тоцилизумаб был более эффективен, чем и ингибиторы ФНО- α ($p=0,007$). Имеются данные о влиянии ТОФА на уровень SAA. Через 4 недели после начала терапии ТОФА + МТ наблюдались статистически значимое снижение уровня ИЛ-6 и нормализация содержания SAA у больных РА [15]. Однако требуются дальнейшие исследования эффективности тофацитиниба у пациентов с РА, осложненным АА-амилоидозом. Можно полагать, что раннее назначение ГИБП и ингибиторов JAK у больных активным РА с вторичным амилоидозом может способствовать эффективному подавлению продукции SAA и улучшению прогноза заболевания, а тоцилизумаб может быть препаратом выбора у этой категории пациентов.

В то же время терапия ГИБП, в том числе тоцилизумабом, и ингибиторами JAK сопряжена с повышенным риском развития серьезных инфекций различной локализации и реактивации латентной инфекции, в первую очередь туберкулеза [16, 17, 18]. Основными факторами риска развития инфекционных осложнений при лечении тоцилизумабом являются возраст старше 65 лет (относительный риск (ОР) = 1,54; $p=0,0415$), длительность болезни более 10 лет (ОР = 1,8; $p=0,0052$), предшествующая или сопутствующая патология дыхательной системы (ОР = 1,9; $p=0,002$) и суточная доза глюкокортикоидов > 5 мг (ОР = 2,8; $p=0,0004$) [19]. Пневмонии занимают лидирующее место в структуре инфекционных осложнений у пациентов с ИВРЗ [17]. У нашего больного назначение ТОФА также совпало с развитием госпитальной пневмонии. После лечения тяжелой респираторной инфекции развился НС как характерное клиническое проявление амилоидной нефропатии, хотя нельзя исключить, что НС сформировался раньше и мог быть еще одним фактором риска развития бронхолегочной инфекции. Применение тоцилизумаба сопровождалось возникновением инфекционного артрита коленного сустава. Не вызывает сомнений,

что и в этом случае дополнительным фактором риска данного осложнения мог стать НС. Дальнейшее течение заболевания, завершившееся внезапной смертью пациента, позволяет предполагать, что ее причиной могла стать ТЭЛА. Последняя нередко осложняет НС, который ассоциирован с развитием венозных или, реже, артериальных тромбозов.

Представленный клинический пример демонстрирует, с одной стороны, современные возможности лечения резистентного к терапии РА и целесообразность раннего назначения ГИБП до развития необратимых осложнений, с другой — трудности терапии, обусловленные иммуносупрессией. Он также указывает на необходимость регулярного контроля нежелательных явлений и важность профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Крель АА, Варшавский ВА, Каневская МЗ, Семейкина ОВ. Поражение почек у больных ревматоидным артритом. *Терапевтический архив*. 1990;(6):104–113. [Krel AA, Varshavskiy VA, Kanevskaya MZ, Semeykina OV. Kidney damage in patients with rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 1990;(6):104–113 (In Russ.)].
2. Чеботарева НВ, Гуляев СВ, Андросова ТВ, Милованова ЛЮ. Хроническая болезнь почек у больных ревматоидным артритом: частота, факторы риска, варианты поражения почек. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):129–133. [Chebotareva NV, Guliaev SV, Androsova TV, Milivanova LYU. Chronic kidney disease in rheumatoid arthritis patients: Prevalence, risks factors, histopathological variants. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2019;91(5):129–133 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000255
3. Kapoor T, Bathon J. Renal manifestations of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44(4):571–584. doi: 10.1016/j.rdc.2018.06.008
4. Helin H, Korpela M, Mstonen J, Pasternack AI. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38(2):242–247. doi: 10.1002/art.1780380213
5. Mueller OS. Amyloidosis. Current rheumatology diagnosis and treatment; 2nd ed. USA; McGraw Hill; 2007.
6. Okuda Y. AA-amyloidosis — benefits and prospects of IL-6 inhibitors. *Modern Rheum*. 2019;29(2):268–274. doi: 10.1080/14397595.2018.1515145
7. Sato H, Sakai T, Sugaya T, Otaki Y, Aoki K, Ishii K, et al. Tocilizumab dramatically ameliorated life-threatening diarrhea due to secondary amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2009;28(9):1113–1116. doi: 10.1007/s10067-009-1185-0
8. Nakamura T, Higashi S, Tomoda K, Tsukano M, Shono M. Etanercept can induce resolution of renal deterioration in patients with amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2010;29(12):1395–1401. doi: 10.1007/s10067-010-1469-4
9. Fernandez-Nebro A, Olive A, Castro MC, Varela AH, Riera E, Irigoyen MV, et al. Long-term TNF-alpha blockade in patients with amyloid A amyloidosis complicating rheumatic diseases. *Am J Med*. 2010;123(5):454–461. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.11.010
10. Nakamura T, Kumon Y, Hirata S, Takaoka H. Abatacept may be effective and safe in patients with amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(4):501–508.
11. Vinicki J, De Rosa G, Laborder H. Renal amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis: remission of proteinuria and renal function improvement with tocilizumab. *J Clin Rheumatol*. 2013;19(4):211–213. doi: 10.1097/RHU.0b013e318293793c.
12. Саркисова ИА, Рамеев ВВ, Козловская ЛВ. Ревматоидный артрит как основная причина АА-амилоидоза. *Клиническая геронтология*. 2009;(2):14–20. [Sarkisova IA, Rameev VV, Kozlovskaya LV. Rheumatoid arthritis as the main cause of AA amyloidosis. *Klinicheskaya gerontologiya = Clinical gerontology*. 2009;2:14–20 (In Russ.)].
13. Kuroda T, Wada Y, Nakano M. Diagnosis and treatment of AA-amyloidosis with rheumatoid arthritis: state of the art. *Amyloidosis*. 2013;187–212. doi: 10.5772/54332
14. Okuda Y, Ymada T, Ueda M, Ando Y. First nationwide survey of 199 patients with amyloid A amyloidosis in Japan. *Intern Med*. 2018;57(23):3351–3355. doi: 10.2169/internalmedicine
15. Migita K, Izumi Y, Jiuchi Y, Kozuru H, Kawahara C, Izumi M, et al. Effect of Janus kinase inhibitor tofacitinib on circulating serum amyloid A and interleukin-6 during treatment for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2014;175(2):208–214. doi: 10.1111/cei.12234.
16. Белов БС. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами и инфекции у больных ревматоидным артритом: актуальность и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(3):322–330. [Belov BS. Biological therapy and infections in patients with rheumatoid arthritis: Relevance and prospects. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):322–330 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-322-330
17. Белов БС, Тарасова ГМ, Буханова ДВ. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях. Антибиотики и химиотерапия. 2019;64:1–2. [Belov BS, Tarasova GM, Bukhanova DV. Comorbid infections in rheumatic diseases. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2019;64:1–2 (In Russ.)]. doi: 10.24411/0235W2990W2019W10009
18. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, Parker RA, Östör AJ. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(3):552–62. doi: 10.1093/rheumatology/keq343.
19. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, et al. Effectiveness and safety of tocilizumab: postmarketing surveillance of 7901 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J Rheumatol*. 2014;41(1):15–23. doi: 10.3899/jrheum.130466

Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия, в данной статье.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и иных взаимоотношениях

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

Осипянц Р.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3485-8817>
 Каневская М.З. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9935-2126>
 Козловская Н.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4275-0315>
 Демьянова К.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8927-5841>
 Саидова М.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7233-3013>
 Беспалова А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7324-8849>
 Мирилашвили Т.Ш. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4219-8548>

РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ

Вопросы актуализации российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению анкилозирующего спондилита и псориатического артрита

Поступила 26.02.2021

Принята 16.03.2021

26 февраля 2021 года
Ярославль**Участники:**

- **Насонов Евгений Львович** – академик РАН, д. м. н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ, президент Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», главный внештатный специалист-ревматолог Минздрава России.
- **Мазуров Вадим Иванович** – академик РАН, д. м. н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ, Первый вице-президент Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», главный специалист-ревматолог Северо-Западного федерального округа и г. Санкт-Петербурга, директор НИИ ревматологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России.
- **Лиля Александр Михайлович** – д. м. н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой».
- **Дубинина Татьяна Васильевна** – к. м. н., и. о. генерального секретаря Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», главный внештатный специалист (Центральный федеральный округ), секретарь профильной комиссии, заведующая лабораторией медико-социальных проблем ревматологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой».
- **Коротаяева Татьяна Викторовна** – д. м. н., заведующая лабораторией спондилоартритов и спориатического артрита ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой».
- **Лапшина Светлана Анатольевна** – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России.
- **Гайдукова Инна Зурабиевна** – д. м. н., профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи

им. Э. Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, врач-ревматолог СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25».

- **Зонова Елена Владимировна** – д. м. н., профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный специалист-ревматолог Сибирского федерального округа.
- **Баранов Андрей Анатольевич** – д. м. н., профессор, проректор по научной и инновационной работе ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист (Ярославская область).
- **Черных Татьяна Михайловна** – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой терапии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, главный внештатный специалист (Воронежская область).
- **Виноградова Ирина Борисовна** – к. м. н., заведующая ревматологическим отделением ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», главный внештатный специалист (Ульяновская область, Приволжский федеральный округ).
- **Оттева Эльвира Николаевна** – д. м. н., профессор, заведующая ревматологическим отделением КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С. И. Сергеева», главный внештатный специалист (Хабаровский край, Дальневосточный федеральный округ).
- **Меньшикова Лариса Васильевна** – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой семейной медицины Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, главный внештатный специалист (Иркутская область).

Спондилоартриты (СПА) – группа хронических воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энтезисов, характеризующаяся общими клиническими, рентгенологическими/МРТ и генетическими особенностями [1]. Многообразие клинических проявлений, неуклонно прогрессирующее течение, перекрест между различными формами СПА, сочетание с различными коморбидными заболеваниями обуславливают сложности ранней диагностики и выбора тактики терапии. Развитие СПА сопровождается хронической болью, скованностью и ограничением функции суставов и позвоночника, психологическим дистрессом, что приводит к существенному снижению качества жизни [2], ранней инвалидизации

и сокращению продолжительности жизни пациентов [3]. В соответствии с современной концепцией все СПА делятся на преимущественно аксиальные и преимущественно периферические [4], основными прототипами которых являются анкилозирующий спондилит (АС) и псориатический артрит (ПсА).

АС – хроническое воспалительное заболевание из группы СПА, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз [1]. В настоящее время АС рассматривается как одно из самых распространенных ревматических заболеваний, часто приводящих к ранней инвалидизации лиц

трудоспособного возраста, преимущественно мужского пола. По некоторым данным, в Российской Федерации зарегистрировано более 150 тыс. больных [5,6]. АС, в сравнении с другими скелетно-мышечными заболеваниями, поражает более молодую популяцию, как правило, диагноз подтверждается уже к 30 годам [6]. Прогрессирующее поражение аксиального скелета, характеризующееся постепенным формированием функциональных нарушений со стороны позвоночника и суставов, оказывает значимое влияние на социальную активность пациентов с АС, негативно отражаясь на их профессиональном развитии и, как следствие, приводя к значительным трудовым и экономическим потерям [7]. Реальное экономическое бремя АС в Российской Федерации оценивается в 23,3 млрд руб. [6].

ПсА — хроническое иммуновоспалительное воспалительное заболевание костно-мышечной системы, поражающее периферические суставы и осевой скелет, ассоциирующееся с псориазом [8]. Согласно официальной статистике, в Российской Федерации зарегистрировано 20 тыс. больных (13,66 на 100 тыс. населения) [6]. Наиболее частыми симптомами при ПсА являются воспалительная боль в суставах, покраснение, зуд и шелушение кожи, оказывающие сильное влияние на качество жизни [9, 10]. ПсА связан с большим количеством разнообразных сопутствующих заболеваний (гипертензия, гиперхолестеринемия, диабет, сердечно-сосудистые заболевания), которые способствуют высокой частоте осложнений и смертности. Также часто встречаются такие проявления самого заболевания, как энтезит, дактилит, увеит, воспалительные заболевания кишечника [11, 12, 13]. Заболевание ассоциировано с существенными экономическими затратами, реальное экономическое бремя ПсА в Российской Федерации оценивается в 8,5 млрд руб. [6]. Разнообразные клинические проявления, особенно при одновременной выраженности кожных и суставных симптомов, осложняют лечение. Более чем у половины (55%) больных на фоне терапии синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП) в течение года не достигаются цели терапии [14]. Пациентам, не ответившим на лечение сБПВП, могут быть назначены генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), однако даже на фоне этой терапии в 82% случаев не удается добиться низкой активности заболевания [15, 16, 17].

За последние десятилетия за счет внедрения в клиническую практику ГИБП были достигнуты значительные успехи в лечении АС и ПсА. Однако у 30–50% пациентов имеется первичная неэффективность, а у части больных наблюдается вторичная неэффективность, что диктует необходимость пересмотра тактики лечения. В связи с этим появление новых групп лекарственных препаратов, в частности ингибиторов янус-киназ (Janus kinase, JAK), расширяет возможности контроля активности и прогрессирования АС и ПсА.

Упадацитиниб (торговое наименование — РАНВЭК) — пероральный ингибитор JAK для лечения взрослых пациентов с активным АС, активным ПсА и ревматоидным артритом умеренной или высокой активности. Препарат упадацитиниб выпускается в таблетках в дозе 15 мг для приема 1 раз в сутки; индукционный курс не требуется, что удобно как врачу, так и пациенту. Упадацитиниб — единственный ингибитор JAK, зарегистрированный для лечения АС [18].

Эффективность и профиль безопасности упадацитиниба оценивались в ходе широкой клинической программы SELECT при участии более 6000 пациентов в течение 12000 пациенто-лет [19–25].

В рамках клинического исследования эффективности препарата упадацитиниб у пациентов с активным АС и неадекватным ответом на НПВП было показано:

- выраженное снижение болей в спине по сравнению с плацебо, начиная со 2-й недели терапии, с сохранением эффекта в течение не менее одного года [20–22];
- статистически значимое превосходство над плацебо по достижению неактивного заболевания по индексу ASDAS к трем месяцам терапии [20];
- значимое улучшение симптомов АС, начиная со 2-й недели лечения, по комплексному критерию оценки эффективности терапии (ASAS40) по сравнению с плацебо, с сохранением ответа в течение не менее одного года, а также достижение 50% улучшения по индексу BASDAI уже на 14-й неделе по сравнению с плацебо с последующим улучшением в динамике вплоть до 64-й недели [20–22];
- значимое улучшение физической активности (по индексу BASFI), подвижности (по индексу BASMI), а также качества жизни пациентов (по опроснику ASQoL) на 14-й неделе терапии по сравнению с плацебо [20];

В рамках клинических исследований эффективности упадацитиниба у пациентов с активным ПсА были отмечены [24, 25]:

- статистически значимо большая эффективность по сравнению с адалимумабом на 24-й и 56-й неделях терапии по критериям ACR50, ACR70 у пациентов с неадекватным ответом на сБПВП [25];
- статистически значимо уменьшение боли по сравнению с адалимумабом на 24-й неделе терапии [24];
- улучшение клинических симптомов заболевания, начиная со 2-й недели терапии, по сравнению с плацебо, с сохранением положительной динамики до 56-й недели наблюдения по критерию ACR20 [24, 25];
- более выраженное достижение минимальной активности ПсА и разрешение энтезитов к 24-й неделе по сравнению с группой плацебо [24];
- выраженное и стойкое очищение кожи по критерию оценки PASI75 к 16-й неделе по сравнению с плацебо.

Профиль безопасности упадацитиниба при АС и ПсА полностью согласуется с уже имеющимися данными при ревматоидном артрите, новых сигналов выявлено не было [19, 22, 23].

Таким образом, упадацитиниб демонстрирует эффективность и приемлемый профиль безопасности в лечении АС и ПсА, что предоставляет новые возможности комплексного контроля этих заболеваний и имеет важное социально-экономическое значение.

Принимая во внимание все вышеизложенное, Советом экспертов было принято решение включить упадацитиниб в национальные клинические рекомендации по лечению АС и ПсА.

Совет экспертов рекомендует Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»:

1. Включить упадацитиниб в национальные клинические рекомендации по лечению АС и ПсА.
2. Поддерживать создание и ведение аналитической базы по оценке эффективности и безопасности упадацитиниба в российской популяции пациентов с АС и ПсА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Эрдес Ш., Бадоккин В.В., Бочкова А.Г., Бугрова О.В., Гайдук И.З., Годзенко А.А., и др. О терминологии спондилоартритов. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):657-660. [Erdes Sh, Badokin VV, Bochkova AG, Bugrova OV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):657-660 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660
2. Kotsis K, Voulgari PV, Drosos AA, Carvalho AF, Hyphantis T. Health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: A comprehensive review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014;14(6):857-872. doi: 10.1586/14737167.2014.957679
3. Zochling J, Braun J. Mortality in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(5 Suppl 51):S80-S84.
4. Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(4):375-380. doi: 10.1097/BOR.0b013e32833ac5cc
5. Анкилозирующий спондилит: клинические рекомендации. 2018. [Ankylosing spondylitis: clinical guidelines. 2018]. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/175> (Дата доступа: 14.02.2021).
6. Лиля А.М., Древал П.О., Шипицын В.В. Оценка организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях и социально-экономического бремени этих болезней в Российской Федерации. *Современная ревматология*. 2018;12(3):112-119. [Lila AM, Dreval RO, Shipitsyn VV. Assessment of organization of medical care and drug provision for patients with rheumatic diseases, and the socioeconomic burden of these diseases in the Russian Federation. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):112-119 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-112-119
7. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: An overview. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(Suppl III):iii8-iii18.
8. Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л., Логинова Е.Ю., Губарь Е.Е., Чамурлиева М.Н. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Современная ревматология*. 2018;12(2):22-35. [Korotaeva TV, Korsakova YuL, Loginova EYu, Gubar EE, Chamurlieva MN. Psoriatic arthritis. Clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):22-35 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-22-35
9. Kavanaugh A, Helliwell P, Ritchlin CT. Psoriatic arthritis and burden of disease: Patient perspectives from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic arthritis (MAPP) survey. *Rheumatol Ther*. 2016;3:91-102. doi: 10.1007/s40744-016-0029-z
10. Coates LC, Orbai AM, Azevedo VF, Cappelleri JC, Steinberg K, Lippe R, et al. Impact of psoriatic arthritis from the patient's perspective in the context of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) questionnaire: An online global survey. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(Suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/impact-of-psoriatic-arthritis-from-the-patients-perspective-in-the-context-of-the-psoriatic-arthritis-impact-of-disease-psaid-questionnaire-an-online-global-survey/> (Accessed: 15th February 2021).
11. Ogdie A, Weiss P. The epidemiology of psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(4):545-568. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.001
12. Haddad A, Zisman D. Comorbidities in patients with psoriatic arthritis. *Rambam Maimonides Med J*. 2017;8(1):e0004. doi: 10.5041/RMMJ.10279
13. Husted JA, Thavaneswaran A, Chandran V, Gladman DD. Incremental effects of comorbidity on quality of life in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40(8):1349-1356. doi: 10.3899/jrheum.121500.
14. Walsh JA, Adejoro O, Chastek B, Palmer JB, Hur P. Treatment patterns among patients with psoriatic arthritis treated with a biologic in the United States: Descriptive analyses from an administrative claims database. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(7):623-631. doi: 10.18553/jmcp.2018.24.7.623
15. Coates LC, Helliwell PS. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(7):965-969. doi: 10.1002/acr.20155
16. Aaltonen K, Heinonen A, Joensuu J, Parmanne P, Karjalainen A, Varjolahti-Lehtinen T. Effectiveness and drug survival of TNF-inhibitors in the treatment of psoriatic arthritis: A prospective cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(6):732-739. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.09.005
17. Lubrano E, Perrotta FM, Sciriffignano S, Coates LC, Helliwell P. Sustained very low disease activity and remission in psoriatic arthritis patients. *Rheumatol Ther*. 2019;6:521-528. doi: 10.1007/s40744-019-00171-w
18. Инструкция по медицинскому применению препарата РАНВЭК. [Instructions for medical use of RANVEC (In Russ.)]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (Дата доступа: 22.02.2021).
19. van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, Deodhar A, van den Bosch F, Maksymowych WP, 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
20. Deodhar A, van der Heijde D, Sieper J, van den Bosch F, Maksymowych W, Kim TH, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis: 1-year results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study with open-label extension. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72 (Suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-upadacitinib-in-patients-with-active-ankylosing-spondylitis-1-year-results-from-a-randomized-double-blind-placebo-controlled-study-with-open-label-extension/> (Accessed: 14th February 2021).
21. Deodhar A, Baraliakos X, McInnes I, de Vlam K, Bessette L, Maniccia A, et al. Effect of upadacitinib on reducing pain in patients with active ankylosing spondylitis and inadequate response to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72 (Suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/effect-of-upadacitinib-on-reducing-pain-in-patients-with-active-ankylosing-spondylitis-and-inadequate-response-to-nonsteroidal-anti-inflammatory-drugs/> (Accessed: 14th February 2021).
22. Cohen S, van Vollenhoven R, Winthrop K, Zerbini CA, Tanaka Y, Bessette L, et al. Safety profile of upadacitinib in rheumatoid arthritis: Integrated analysis from the SELECT Phase 3 clinical program. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(Suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/safety-profile-of-upadacitinib-in-rheumatoid-arthritis-integrated-analysis-from-the-select-phase-3-clinical-program/> (Accessed: 14th February 2021).
23. Burmester G, Winthrop K, Nash P, Goupille P, Azevedo VF, Salvarani C, et al. Safety profile of upadacitinib in psoriatic arthritis: Integrated analysis from two phase 3 trials. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(Suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/safety-profile-of-upadacitinib-in-psoriatic-arthritis-integrated-analysis-from-two-phase-3-trials/> (Accessed: 12th April 2021).
24. EMA SmPC RINVOQ. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rinvoq/product-information-section> (Accessed: 9th February 2021).
25. McInnes I, Anderson J, Magrey M, Merola J, Liu Y, Kishimoto M, et al. 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: A double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(Suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/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-a-double-b/> (Accessed: 14th February 2021).

Протокол онлайн-заседания Пленума Правления Ассоциации ревматологов России

27 марта 2021 года
г. Москва

Заседание Правления Ассоциации ревматологов России (АРР) открыл Президент АРР академик РАН Е. Л. Насонов, обратившись к присутствующим членам Правления и другим участникам с приветственным словом.

Е. Л. Насонов:

Сегодня вместе со мной очередное открытое заседание Пленума Правления проведут первый вице-президент АРР академик РАН В. И. Мазуров, вице-президент АРР профессор А. А. Баранов и и. о. генерального секретаря кандидат медицинских наук Т. В. Дубинина.

Повестка заседания будет посвящена организации проведения VIII Съезда ревматологов России с международным участием «Ревматология 2021: мультидисциплинарные и междисциплинарные проблемы», посвященного 30-летию образования Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России».

В. И. Мазуров:

Уважаемые коллеги, в соответствии с уставными документами АРР сегодня на Пленуме Правления зарегистрировано 70 участников из списочного состава 78 членов Правления АРР, утвержденного VII Съездом АРР. Для принятия организационных решений, в соответствии с Уставом АРР, **кворум имеется**.

Разрешите напомнить, что высшим руководящим органом АРР является Съезд. В соответствии с пунктом 6.3 устава АРР норма представительства, дата и место созыва, сроки проведения, повестка дня Съезда устанавливаются решением Правления АРР. В соответствии с Уставом АРР решения Пленума Правления утверждаются простым большинством голосов присутствующих на заседании членов Правления.

Переходим к открытому голосованию о дате и месте созыва делегатов, а также о сроках проведения Съезда.

Предлагается утвердить следующую дату: **27–29 мая 2021 года**, онлайн-платформа АРР. **Онлайн-площадка:** Москва, <https://rheumatology.ru>; <https://rheumatology.academy>.

Прошу Вас, голосуйте.

ГОЛОСОВАНИЕ: в голосовании приняли участие **70** членов Правления АРР (**подсчет голосов автоматизированный**).

За — 68, против — 0, воздержались — 2.

Утвердили **большинством голосов** дату, сроки и место созыва делегатов: **27–29 мая 2021 года**, онлайн-платформа АРР.

В. И. Мазуров:

Разрешите предоставить слово Президенту АРР академику РАН Е. Л. Насонову с отчетом о его работе за прошедшие четыре года.

Доклад Е. Л. Насонова

В. И. Мазуров:

Уважаемые коллеги, у кого есть вопросы?

В дискуссии по итогам отчета приняли участие: Дубинина Т. В., Каратеев Д. Е., Щендрыгин И. Н., Мазуров В. И., Баранов А. А., Коротаева Т. В., Оттева Э. Н.

В. И. Мазуров:

Переходим к открытому голосованию по вопросу одобрения работы Е. Л. Насонова на посту Президента АРР за отчетный период.

Прошу голосовать.

ГОЛОСОВАНИЕ: в голосовании приняли участие **69** членов Правления АРР (**подсчет голосов автоматизированный**).

За — 69, против — 0, воздержались — 0.

Члены Правления АРР **единогласно** одобрили работу Е. Л. Насонова на посту Президента АРР за период с 2017 по 2021 г.

В. И. Мазуров:

Уважаемые члены Правления, в соответствии с пунктом 6.3 Устава АРР нам необходимо **утвердить норму представительства делегатов от региональных отделений** на Съезд. Предлагаю оставить аналогичные предыдущему Съезду процедуру и норму представительства от региональных отделений.

Доклад и. о. генерального секретаря АРР Т. В. Дубининой

На VII Съезде АРР было утверждено 51 региональное отделение. Представляет **норму представительства делегатов от указанных в Уставе региональных отделений на VIII Съезд ревматологов России**.

В. И. Мазуров:

Уважаемые коллеги, у кого есть вопросы?

В дискуссии о норме представительства делегатов приняли участие: Каратеев Д. Е., Бабаева А. Р., Зонина Е. В., Евстигнеева Л. П.

В. И. Мазуров:

Ставлю на голосование вопрос об утверждении **нормы представительства делегатов на VIII Съезд ревматологов России** с учетом высказанных предложений об увеличении квот следующим региональным отделениям: московскому областному, волгоградскому, новосибирскому, свердловскому.

Прошу голосовать.

ГОЛОСОВАНИЕ: в голосовании приняли участие **69** членов Правления АРР (подсчет голосов автоматизированный).

За – 67, против – 0, воздержались – 2.

Большинством голосов члены Правления АРР утвердили **нормы представительства делегатов** на VIII Съезд ревматологов России.

В. И. Мазуров:

Уважаемые коллеги! Поскольку члены Правления **единогласно** одобрили работу Президента АРР Е.Л. Насонова, который **успешно** возглавляет нашу Ассоциацию **в течение последних 16 лет**, как первый вице-президент АРР предлагаю поставить на голосование следующий вопрос: **выдвинуть кандидатуру Е.Л. Насонова на должность Президента Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» на следующий четырехлетний срок.**

Будут ли другие предложения? (других кандидатур предложено не было)

Прошу голосовать.

ГОЛОСОВАНИЕ: в голосовании приняли участие **68** членов Правления АРР (подсчет голосов автоматизированный).

За – 66, против – 0, воздержались – 2.

Абсолютным большинством голосов члены Правления утвердили кандидатуру Е.Л. Насонова на выборы Президента АРР на следующий четырехлетний срок.

Е.Л. Насонов поблагодарил членов АРР за оказанное доверие и поддержку.

В. И. Мазуров:

Уважаемые члены Правления! Для того чтобы члены АРР и отсутствующие по уважительной причине члены Правления смогли ознакомиться с повесткой нашего заседания, предлагаю разместить протокол Пленума Правления с результатами голосования **не только на сайте АРР**, но и в очередном номере журнала «Научно-практическая ревматология», который как раз выйдет к Съезду.

Спасибо за плодотворную работу. Объявляю Пленум Правления закрытым.

Председатель:

Президент АРР

Академик РАН

Е.Л. Насонов

Президиум:

Первый вице-президент АРР

Академик РАН

В.И. Мазуров

Вице-президент АРР

д.м.н., профессор

А.А. Баранов

И. о. генерального секретаря АРР

к.м.н.

Т.В. Дубинина

Включен в ЖНВЛП и ОНЛС*

олумиант™
(барицитиниб)

современная терапия ревматоидного артрита

ВЫХОДЯ ЗА ПРЕДЕЛЫ СТАНДАРТОВ

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



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



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



Улучшение качества жизни пациентов²⁻⁵



**Данные по безопасности
при длительном применении⁶**
8,4 года

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

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ОЛУМИАНТ™

Регистрационный номер: ЛП-005270

Торговое наименование: Олумиант™

МНН: Барицитиниб

Фармакотерапевтическая группа: селективные иммунодепрессанты.

Барицитиниб является селективным и обратимым ингибитором янус-киназ 1 и 2 (JAK1 и JAK2). В исследованиях было показано, что барицитиниб ингибирует активность JAK1, JAK2, тирозинкиназы-2 и JAK3 со значениями IC50 (концентрация полумаксимального ингибирования) 5,9, 5,7, 53 и > 400 нМ, соответственно.

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

Лечение атопического дерматита умеренной или тяжелой степени у взрослых пациентов.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому вспомогательному веществу препарата, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет.

С осторожностью: Почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин), печеночная недостаточность (тяжелой степени), возраст старше 75 лет, активные, хронические или рецидивирующие инфекции (включая туберкулез), снижение числа нейтрофилов (< 1х 10⁹/л), снижение числа лимфоцитов (< 0,5х 10⁹/л), снижение гемоглобина (< 8 г/дл), активная форма вирусного гепатита В и С, одновременное применение живых вакцин, пациенты с факторами риска ТГВ/ТЭЛА, комбинация с биологическими базисными противовоспалительными препаратами, биологическими иммуномодуляторами или другими ингибиторами янус-киназ, комбинация с мощными иммунодепрессантами (напр., азатиоприном, такролимусом, циклоспорином).

Способ применения и дозы: Ревматоидный артрит: Рекомендуемая доза препарата Олумиант составляет 4 мг один раз в сутки. Применение дозы 2 мг один раз в сутки подходит для пациентов в возрасте ≥75 лет, а также может применяться у пациентов с хронической или рецидивирующей инфекцией в анамнезе, у пациентов с клиренсом креатинина от 30 до 60 мл/мин. Можно рассматривать назначение препарата в дозе 2 мг один раз в сутки пациентам, которые достигли устойчивого контроля активности заболевания.

Атопический дерматит: Рекомендуемая доза препарата Олумиант составляет 4 мг один раз в сутки. Применение дозы 2 мг один раз в сутки подходит для пациентов в возрасте ≥75 лет, а также может применяться у пациентов с хронической или рецидивирующей инфекцией в анамнезе. Следует рассмотреть назначение препарата в дозе 2 мг один раз в сутки.

МТ-метотрексат

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Олумиант™. 2. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2017;376:652-662. 3. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2017;376:652-662. Supplementary appendix. 4. Taylor PC et al. N Engl J Med. 2017;376:652-662. Fatigue ref 3. 5. Keystone EC, Taylor PC, Tanaka Y, et al. Ann Rheum Dis. Published online first: August 10 2017. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-211259 Morning joint stiffness, ref 1. 6. Mark C Genovesi, Josef S Smolen, Tsutomu Takeuchi, Gerd Burmester, Walter Deberdt, Doug Schlichting, Hongsuk Song, Daajun Mo, Chad Wallis, Kevin L Winthrop, Poster EULAR 2020

* Комиссия МЗ РФ по формированию перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи проголосовала за включение барицитиниба в перечень ЖНВЛП и ОНЛС на 2020 год.
https://static3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachments/000/046/282/original/%D0%9F%D0%A0%D0%9E%D0%A2%D0%9E%D0%9A%D0%9E%D0%9B_19.07.19.PDF?1564044874

Информация для специалистов здравоохранения

пациентам, которые достигли устойчивого контроля активности заболевания после применения препарата в дозе 4 мг один раз в сутки и которым можно рекомендовать снижение дозы. Препарат может назначаться в монотерапии или в комбинации с ТКС.

Побочное действие: Наиболее частыми нежелательными реакциями, которые встречались у ≥ 2% пациентов, принимавших Олумиант в виде монотерапии или в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами, были повышение ЛПНП (33,6%), инфекции верхних дыхательных путей (14,7%) и головная боль (3,8%). Наиболее частыми нежелательными реакциями, которые встречались у ≥ 2% пациентов, принимавших Олумиант в виде монотерапии или в комбинации с ТКС, наблюдались те же нежелательные реакции, что и при лечении по показанию ревматоидный артрит, за исключением повышения ЛПНП (13,2%) и простого герпеса (6,1%).

Инфекции: Ревматоидный артрит: Большинство инфекций были легкой или умеренной степени тяжести. В исследованиях длительностью до 16 недель, где исследовали обе дозы препарата, инфекции наблюдались при применении дозы 4 мг у 31,9% пациентов, при применении дозы 2 мг у 28,6% пациентов и при применении плацебо у 24,1% пациентов. Частота серьезных инфекций при применении препарата Олумиант (1,1%) была сходной с таковой при применении плацебо (1,2%). В группе пациентов, получавших Олумиант, наиболее распространенными серьезными инфекциями были опоясывающий герпес и воспаление подкожной клетчатки.

Атопический дерматит: Большинство инфекций были легкой или умеренной степени тяжести. В исследованиях длительностью до 16 недель, где исследовали препарат Олумиант в дозе 4 мг, инфекции наблюдались у 31,5% пациентов, при применении Олумианта в дозе 2 мг у 29,8% пациентов и при применении плацебо у 24,2% пациентов. Доля пациентов, у которых развились серьезные инфекции, при применении препарата Олумиант в дозе 4 мг и плацебо была одинаковой и составила 0,4. В клинических исследованиях по показанию атопический дерматит частота развития инфекций в целом была сходной с частотой в клинических исследованиях по показанию ревматоидный артрит, за исключением пневмонии (которая в КИ по атопическому дерматиту встречалась нечасто) и опоясывающего герпеса (который в КИ по атопическому дерматиту встречался очень редко).

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

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

Срок годности: 36 месяцев. Отпускают по рецепту. Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению.

ООО «ЛИЛЛИ ФАРМА» 123112, МОСКВА, ПРЕСНЕНСКАЯ НАБ., д. 10 Тел. (495) 258 50 01 Факс (495) 258 50 05

Lilly

НАПРАВЛЕНИЯ РАЗРАБОТКИ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ДЛЯ ТЕРАПИИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

	Разработка	Доклинические исследования	I фаза	II фаза	III фаза	Регистрация
Нетакимаб (Эфлейра®) анти-IL-17						
Левилимаб (Илсира®) анти-IL6R*						

***Показание:** патогенетическая терапия синдрома высвобождения цитокинов при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции (COVID-19)



БИОАНАЛОГИ

	Разработка	Доклинические исследования	I фаза	II фаза	III фаза	Регистрация
Ритуксимаб (Ацеллбия®)						
Инфликсимаб						
Адалимумаб (Далибра®)						

BIOSCAD СОЗДАЛ СОБСТВЕННУЮ ИНФРАСТРУКТУРУ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ИННОВАЦИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ



более 60 продуктов
в портфеле, из них 22
биологические



7 зарубежных офисов
9 производственных
площадок



более 25 препаратов
в разработке



более 2500 сотрудников



более трети из них —
научные сотрудники



более 40
лабораторий

BIOSCAD — НАДЕЖНЫЙ И ДОЛГОСРОЧНЫЙ ПАРТНЕР ВРАЧА И ПАЦИЕНТА

WWW.BIOSCAD.RU