

2021 (59) 4

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



Общероссийская общественная организация
«Ассоциация ревматологов России»

Rheumatology science and practice



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ



- **Белимумаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики.**
- **Деплеция В-клеток при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19).**
- **Тезисы VIII Съезда ревматологов России с международным участием «Ревматология 2021: мультидисциплинарные и междисциплинарные проблемы», посвященного 30-летию образования Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»»**

КАРТИЛОКС

**ВЕРНИ СЕБЕ
РАДОСТЬ ДВИЖЕНИЯ**

Dr.Reddy's 



5 АКТИВНЫХ КОМПОНЕНТОВ* СПОСОБСТВУЮТ:

- **УЛУЧШЕНИЮ** подвижности суставов
- **ВОССТАНОВЛЕНИЮ** хрящевой ткани
- **УМЕНЬШЕНИЮ** болезненности в суставах
- **ПОВЫШЕНИЮ** устойчивости суставов к нагрузкам
- **ЗАМЕДЛЕНИЮ** развития возрастных изменений суставов

* В состав Картилокса входят: пептиды коллагена, куркумин, экстракт босвеллии пильчатой, гиалуроновая кислота, экстракт черного перца.

Свидетельство о государственной регистрации продукции RU.77.99.11.003.R.000043.01.21 от 12.01.2021



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Реклама

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2021;
59(4)

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

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

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Ответственный секретарь

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

Научный редактор

Ю.А. Олюнин – д.м.н., Москва, Россия

Editor-in-Chief

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

Deputy Editor-in-Chief

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

Executive secretary

T.V. Dubinina – PhD, Moscow, Russia

Science Editor

Yu.A. Olyunin – DM, Moscow, Russia

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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. Галущко – 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. Тогизбаев – 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(4):367–532
© 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 31.08.2021
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

- Белимумаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики 367
Е.Л. Насонов, Т.В. Попкова, А.М. Лиля

ПРОБЛЕМЫ РЕВМАТОЛОГИИ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСНОЙ БОЛЕЗНИ 2019

- Деплеция В-клеток при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19)..... 384
Е.Л. Насонов, А.С. Авдеева

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Оценка эффективности тофацитиниба при ревматоидном артрите в реальной клинической практике:
взаимосвязь между снижением боли в первые 4 недели и активностью заболевания через 3–6 месяцев 394
*А.Е. Каратеев, Е.Ю. Погожева, В.Н. Амирджанова, Е.С. Филатова, А.М. Лиля, В.И. Мазуров, Р.Р. Самигуллина,
А.М. Дадалова, А.Ю. Дё, Д.С. Чакиева, А.А. Баранов, Н.А. Лапкина, Е.Н. Кольцова, Н.А. Кирюхина, И.Н. Шендригин,
Т.Г. Расевич, А.Ф. Давыдова, И.В. Семизарова, И.А. Шафиева, И.Б. Башкова, Д.А. Бобрикова, Д.А. Муртазалиева,
И.Н. Кушир, Е.В. Калинина, Т.С. Сальникова, И.М. Марусенко, О.В. Семагина, И.Б. Виноградова, Д.Г. Кречикова,
М.Ю. Семченкова, Е.Л. Насонов*
- Динамика уровня кальпротектина у пациентов с ревматоидным артритом на фоне терапии биоаналогом ритуксимаба (Ацелбля «Биокад») . 401
А.С. Авдеева, М.В. Черкасова, Е.Л. Насонов
- Инсулинорезистентность и факторы риска сахарного диабета 2-го типа при системной красной волчанке 406
Л.В. Кондратьева, Т.В. Попкова, М.В. Черкасова, А.М. Лиля, Е.Л. Насонов
- Кальцификация коронарных артерий у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция
и остеоартритом коленных суставов 411
М.С. Елисеев, Д.С. Новикова, А.М. Новикова, Л.М. Бланк, О.В. Желябина, М.В. Черкасова, Е.Л. Насонов
- Сравнение стандартной рентгенографии и магнитно-резонансной томографии при остеоартрите суставов кистей 418
Д.М. Кудинский, А.В. Смирнов, Л.И. Алексеева, Е.А. Таскина, А.М. Лиля, А.С. Потапова, А.В. Волков
- Конъюнктивальная биомикроскопия в диагностике микроциркуляторных нарушений при системной склеродермии:
новый взгляд на «старый» метод 426
Н.В. Корнеева, Э.Н. Оттева, К.В. Жмеренецкий, М.А. Ковалева, Т.С. Паневин
- Клеточный состав воспалительных инфильтратов малой слюнной железы
как дополнительный диагностический критерий первичного синдрома Шегрена 434
Е.С. Кувардин, И.Н. Григорьева, И.А. Бехтерева, А.Л. Маслянский, Ю.А. Криволапов, Е.А. Белякова

ОБОЗРЫ И ЛЕКЦИИ

- Значение ультразвукового исследования слюнных желез при болезни Шегрена 442
А.В. Торгашина
- Клиническая эффективность биологически активной добавки Картилокс при остеоартрите. 450
И.С. Дыдыкина, П.С. Коваленко, Л.В. Меньшикова

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

- Клинико-генетическая характеристика и результаты таргетной терапии у детей с TRAPS (по результатам клинического наблюдения) 455
*Е.В. Анциферова, Т.В. Черкашина, Н.Г. Вольф, И.Ю. Науменко, Е.А. Аникина, Н.Г. Киселева,
Н.Ю. Макаревская, Т.Е. Таранушенко, Л.Н. Анциферова, Е.Ю. Емельянич*

РЕВМООРТОПЕДИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

- Комплексный подход к консервативному лечению пациентов с остеоартрозом первого плюснефалангового сустава. 463
Д.В. Ильченко, Д.О. Ильин, А.А. Карданов, Е.Е. Ачкасов, А.В. Королев

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Лобулярный панникулит как проявление панкреатита. Трудности диагностики 471
О.Н. Егорова, А.Л. Масловский, И.А. Зеленов, А.Н. Горячев, Б.С. Белов

**ТЕЗИСЫ VIII СЪЕЗДА РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «РЕВМАТОЛОГИЯ 2021:
МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЕ И МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ»,
ПОСВЯЩЕННОГО 30-ЛЕТИЮ ОБРАЗОВАНИЯ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ
ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ «АССОЦИАЦИЯ РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ» 478**

C O N T E N T S

EDITORIAL/LEADING ARTICLE

- Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: 20 years of basic research, 10 years of clinical practice** 367
Evgeny L. Nasonov, Tatiana V. Popkova, Aleksander M. Lila

PROBLEMS OF RHEUMATOLOGY DURING THE 2019 CORONAVIRUS PANDEMIC

- B cell depletion in immune-mediated rheumatic diseases and coronavirus disease 2019 (COVID-19)** 384
Evgeny L. Nasonov, Anastasia S. Avdeeva

ORIGINAL RESEARCH

- Evaluation of the effectiveness of Tofacitinib in rheumatoid arthritis in real clinical practice:
The relationship between pain relief in the first 4 weeks and disease activity after 3–6 months** 394
Andrey E. Karateev, Elena Yu. Pogozheva, Vera N. Amirjanova, Ekaterina S. Filatova, Alexander M. Lila, Vadim I. Mazurov, Ruzana R. Samigullina, Anna M. Dadalova, Anna Yu. Dyo, Diana S. Chakieva, Andrey A. Baranov, Natalia A. Lapkina, Ekaterina N. Koltsova, Natalia A. Kiryukhina, Ivan N. Shchendrigin, Tatiana G. Rasevich, Antonina F. Davydova, Irina V. Semizarova, Irina A. Shafieva, Inna B. Bashkova, Daria A. Bobrikova, Dzhamilya A. Murtazaliev, Irina N. Kushnir, Elena V. Kalinina, Tatiana S. Salnikova, Irina M. Marusenko, Olga V. Semagina, Irina B. Vinogradova, Diana G. Krechikova, Marina Yu. Semchenkova, Evgeny L. Nasonov
- Dynamics of the level of calprotectin in patients with rheumatoid arthritis during rituximab biosimilar (Acellbia “Biocad”) therapy** 401
Anastasia S. Avdeeva, Mariya V. Cherkasova, Evgeny L. Nasonov
- Insulin resistance and type 2 diabetes mellitus risk factors in systemic lupus erythematosus** 406
Liubov V. Kondratyeva, Tatiana V. Popkova, Mariya V. Cherkasova, Alexander M. Lila, Evgeny L. Nasonov
- Calcification of coronary arteries in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease and knee osteoarthritis** 411
Maxim S. Eliseev, Diana S. Novikova, Aleksandra M. Novikova, Leonid M. Blank, Olga V. Zhelyabina, Mariya V. Cherkasova, Evgeny L. Nasonov
- Comparison of standard radiography and magnetic resonance imaging in hand osteoarthritis** 418
Danil M. Kudinskii, Alexander V. Smirnov, Liudmila I. Alekseeva, Elena A. Taskina, Aleksander M. Lila, Alena S. Potapova, Alexander V. Volkov
- Conjunctival biomicroscopy in the diagnosis of microcirculatory disorders in systemic sclerosis: A new look at the “old” method** 426
Natalia V. Korneeva, Elvira N. Otteva, Konstantin V. Zhmerenetsky, Maria A. Kovaleva, Taras S. Panevin
- Cellular composition of the minor salivary gland inflammatory infiltrates as an additional diagnostic criterion for primary Sjogren’s syndrome** 434
Evgeny S. Kuvardin, Irina N. Grigor’yeva, Irina A. Bekhtereva, Alexey L. Maslyansky, Yuri A. Krivolapov, Elena A. Belyakova

REVIEWS AND LECTURES

- Ultrasound examination of the salivary glands in Sjogren’s disease** 442
Anna V. Torgashina
- Clinical efficacy of dietary supplement Cartilox in osteoarthritis** 450
Irina S. Dydykina, Polina S. Kovalenko, Larisa V. Menshikova

PEDIATRIC RHEUMATOLOGY

- Clinical and Genetic Characteristics, Target Therapy Results in Children with Traps Syndrome (on Clinical Surveillance Data)** 455
Ekaterina V. Antsiferova, Tatyana V. Cherkashina, Natalya G. Wolf, Inna Yu. Naumenko, Elena A. Anikina, Natalya G. Kiseleva, Natalya Yu. Makarevskaya, Tatyana E. Taranushenko, Lyudmila N. Antsiferova, Elena Yu. Emelyanchik

ORTHOPEDIC RHEUMATOLOGY AND REHABILITATION

- Complex approach to the conservative treatment of hallux rigidus** 463
Denis V. Ilchenko, Dmitrii O. Ilyin, Andrey A. Kardanov, Evgeny E. Achkasov, Andrey V. Korolev

CLINICAL OBSERVATION

- Lobular panniculitis as a manifestation of pancreatitis. Difficulties in diagnosis** 471
Olga N. Egorova, Aleksandr L. Maslovsky, Igor A. Zelenov, Anton N. Goryachev, Boris S. Belov

ABSTRACTS OF THE VIII CONGRESS OF RHEUMATOLOGISTS WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION "RHEUMATOLOGY 2021: MULTIDISCIPLINARY AND INTERDISCIPLINARY PROBLEMS", DEDICATED TO THE 30TH ANNIVERSARY OF THE FORMATION OF THE ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION "ASSOCIATION OF RHEUMATOLOGISTS OF RUSSIA" 478

ЖИЗНЬ В КАЖДОЙ МИНУТЕ



1/2 пациентов достигли ACR50 к 52 неделе терапии^{2,3}

3/5 пациентов** достигли разрешения энтезита к 52 неделе терапии³

3/4 пациентов* достигли разрешения дактилита к 52 неделе терапии³

8/10 пациентов достигли PASI90, ответ на терапию сохранился в течение 5 лет⁸

у 0% пациентов возникли желудочно-кишечные НЯ или парадоксальные ВЗК⁵

у <1% пациентов возникли серьезные инфекции в период лечения^{6,7}

Тремфрея - представитель нового класса иИЛ23, влияющий на все клинические проявления псориатического артрита в сочетании с благоприятным профилем безопасности²⁻⁹

*округленный результат, 75% пациентов на терапии гуселькумабом не имеют симптомов дактилитов к 52 неделе терапии

**58% пациентов на терапии гуселькумабом не имеют симптомов энтезитов к 52 неделе

1. Deodhar A, et al. Lancet 2020;395:S0140-6736(20)30265-8; 2. Mease PJ, et al. Lancet 2020;395:S0140-6736(20)30263-4; 3. McInnes IB, et al. Efficacy and Safety of Guselkumab, a Monoclonal Antibody Specific to the p19-Subunit of Interleukin-23, Through Week 52 of a Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Conducted in Biologic-naïve Patients with Active Psoriatic Arthritis, Poster presented at EULAR 2020; 4. McGonagle D, et al. Effects of Guselkumab, a Monoclonal Antibody That Specifically Binds to the p19-Subunit of Interleukin-23, on Dactylitis and Enthesitis in Patients with Active Psoriatic Arthritis: Pooled Results through Week 24 from Two Phase 3 studies, Poster presented at EULAR 2020; 5. Rahman P, et al. Integrated Safety Results of Two Phase-3 Trials of Guselkumab in Patients with Psoriatic Arthritis Through the Placebo-Controlled Periods, Poster presented at EULAR 2020; 6. Blauvelt A et al. J Am Acad Dermatol 2017;76(3):405-417; 7. Reich K et al. J Am Acad Dermatol 2017;76(3):418-431; 8. Griffiths et al. Стендовый доклад на «Coastal Dermatology Symposium 2020», 15-16 октября 2020 г. 9. Инструкция по медицинскому применению препарата Тремфрея ЛП-005686 от 30.03.2021 Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. URL: <https://grs.rosminzdrav.ru> Дата обращения: 7.05.2021

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТРЕМФРЕЯ

Регистрационный номер: ЛП-005686, **Торговое наименование:** Тремфрея, **Международное непатентованное наименование:** гуселькумаб, **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения, **Фармакотерапевтическая группа:** иммуносупрессоры, ингибиторы интерлейкина. **Показания к применению:** Бляшечный псориаз: препарат Тремфрея показан для терапии бляшечного псориаза средней и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия, **Псориатический артрит:** препарат Тремфрея в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом показан для терапии активного псориатического артрита у взрослых пациентов при отсутствии адекватного ответа или при непереносимости предшествующей терапии базисными противовоспалительными препаратами, **Противопоказания:** тяжелая степень гиперчувствительности к гуселькумабу или любому вспомогательному веществу препарата; клинически значимые активные инфекции (например, активный туберкулез); детский возраст до 18 лет. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Способные к деторождению женщины должны использовать эффективные методы контрацепции во время терапии препаратом Тремфрея и на протяжении как минимум 12 недель после ее отмены. Данные о применении гуселькумаба у беременных женщин отсутствуют. В качестве меры предосторожности желательно избегать применения препарата Тремфрея во время беременности. В настоящее время неизвестно, происходит ли экскреция гуселькумаба в грудное молоко человека. Решение о прекращении грудного вскармливания должно приниматься с учетом пользы грудного вскармливания для младенца и пользы препарата для здоровья матери. Влияние препарата Тремфрея на фертильность у человека не оценивалось. **Способ применения и дозы.** Рекомендуемая доза препарата Тремфрея составляет 100 мг в виде подкожной инъекции. Вторая инъекция осуществляется через 4 недели после первой, с последующими введениями 1 раз каждые 8 недель. Коррекции дозы у пожилых пациентов не требуется. Исследований препарата Тремфрея у пациентов с нарушением функции почек или печени не проводилось. **Побочное действие.** Инфекции верхних дыхательных путей, гастроэнтерит, грибковые инфекции кожи, инфекции, вызываемые вирусом простого герпеса, гиперчувствительность, головная боль, диарея, крапивница, сыпь, артралгия, покраснение кожи в месте инъекции, **Передозировка.** В случае возникновения передозировки следует наблюдать пациента на предмет жалоб или симптомов побочных действий препарата, и в случае необходимости немедленно начать симптоматическую терапию. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами.** В исследованиях I фазы у пациентов с псориазом средней и тяжелой степени получены данные о малой вероятности возникновения лекарственного взаимодействия гуселькумаба и субстратов различных изоферментов CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP1A2). При совместном применении с субстратами изоферментов CYP450 коррекция дозы гуселькумаба не требуется. Живые вакцины не должны применяться у пациентов, получающих терапию препаратом Тремфрея. Эффективность и безопасность применения препарата Тремфрея в комбинации с иммуносупрессорами, включая биологические препараты, или в комбинации с фототерапией, не изучались. **Особые указания.** Применение препарата Тремфрея может увеличивать риск возникновения инфекций. В случае развития у пациента клинически значимой или серьезной инфекции или при отсутствии ответа на стандартную терапию инфекции, следует проводить тщательное наблюдение за пациентом и отменить терапию препаратом Тремфрея до момента разрешения инфекции. Перед началом терапии препаратом Тремфрея необходимо обследовать пациентов на предмет наличия туберкулеза. Реакции гиперчувствительности тяжелой степени отмечались в пострегистрационном периоде применения препарата Тремфрея. При возникновении реакций гиперчувствительности тяжелой степени должно быть немедленно прекращено применение препарата Тремфрея и инициирована соответствующая терапия. Следует рассмотреть необходимость выполнения всех полагающихся по возрасту пациента прививок, в соответствии с календарем прививок, до начала терапии препаратом Тремфрея. У пациентов, получающих терапию препаратом Тремфрея, живые вакцины не должны применяться. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.** Исследований не проводилось. **Условия отпуска.** По рецепту. **Производитель.** Силлаг АГ Хоштрассе 201, 8200 Шаффхаузен, Швейцария. **Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей:** ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2. Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57, Факс: (495) 755-83-58

Белимумаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики

Е.Л. Насонов^{1,2}, Т.В. Попкова¹, А.М. Лиля^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАОВ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
³ФГБОУ 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

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

³Russian 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

В настоящее время получены веские доказательства фундаментальной роли патологической активации В-клеток в патогенезе иммуновоспалительных (аутоиммунных) ревматических заболеваний (ИВРЗ), а препараты, специфически модулирующие функцию или вызывающие истощение (depletion) различных субпопуляций В-клеток и плазматических клеток, рассматриваются как перспективное направление фармакотерапии этих заболеваний. Особый интерес представляет белимумаб (БЛМ) — человеческие моноклональные антитела (mAb) (IgG1λ) к BAFF (B cell activating factor belonging to the TNF family), — который является первым «таргетным» генно-инженерным биологическим препаратом, специально разработанным для лечения системной красной волчанки (СКВ). Эффективность и безопасность БЛМ при СКВ у взрослых и детей, включая волчаночный нефрит, в комбинированной терапии с ритуксимабом, стероид-сберегающее действие, способность предотвращать необратимое поражение внутренних органов диктуют необходимость более широкого его применения в клинической практике.

Ключевые слова: системная красная волчанка, белимумаб, ритуксимаб

Для цитирования: Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Лиля АМ. Белимумаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):367–383.

BELIMUMAB IN THE TREATMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: 20 YEARS OF BASIC RESEARCH, 10 YEARS OF CLINICAL PRACTICE

Evgeny L. Nasonov^{1,2}, Tatiana V. Popkova¹, Aleksander M. Lila^{1,3}

Currently, strong evidence has been obtained for the fundamental role of pathological activation of B cells in the pathogenesis of immunoinflammatory (autoimmune) rheumatic diseases (IMRD), and drugs that specifically modulate the function or cause depletion of various subpopulations of B cells and plasma cells are considered a promising direction. pharmacotherapy of these diseases. of particular interest is belimumab (BLM), a human monoclonal antibody (mAb) (IgG1λ) to BAFF (B cell-activating factor belonging to the TNF family), which is the first “targeted” biological drug specially developed for the treatment of systemic lupus erythematosus (SLE). The efficacy and safety of BLM in SLE in adults and children, including lupus nephritis, in combination therapy with rituximab, steroid-sparing effect, the ability to prevent irreversible damage to internal organs dictate the need for its wider application in clinical practice.

Key words: systemic lupus erythematosus, belimumab, rituximab

For citation: Nasonov EL, Popkova TV, Lila AM. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: 20 years of basic research, 10 years of clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):367–383 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-367-383

В настоящее время получены веские доказательства фундаментальной роли патологической активации В-клеток в патогенезе иммуновоспалительных (аутоиммунных) ревматических заболеваний (ИВРЗ), а препараты, специфически модулирующие функцию или вызывающие истощение (depletion) различных субпопуляций В-клеток и плазматических клеток, рассматриваются как перспективное направление фармакотерапии этих заболеваний [1–4]. К ним относятся моноклональные антитела (mAb) к CD20 и другим В-клеточным мембранным молекулам; mAb, блокирующие активность цитокинов, регулирующих функцию В-клеток; низкомолекулярные ингибиторы протеасом, элиминирующие плазматические клетки; ингибиторы внутриклеточных сигнальных молекул и др. [1, 5]. В контексте перспектив применения анти-В-клеточных препаратов особое внимание привлекает системная красная волчанка (СКВ) — классическое аутоиммунное заболевание, развитие которого связывают

с нарушением В-клеточной толерантности, ведущей к гиперпродукции органоспецифических аутоантител к компонентам клеточного ядра и иммуновоспалительным повреждением внутренних органов [6]. Разнообразие иммунопатологических механизмов, лежащих в основе патогенеза СКВ [7, 8], находящее свое отражение в развитии широкого спектра клинических проявлений и вариантов течения, создает существенные проблемы в разработке эффективных методов персонифицированной фармакотерапии этого заболевания [9–14]. Важным шагом в направлении решения этой проблемы явилась разработка препарата белимумаб (БЛМ), представляющего собой человеческие mAb (IgG1λ) к BAFF (B cell-activating factor belonging to the TNF family). БЛМ является первым «таргетным» генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП), специально разработанным для лечения СКВ [15–17] (табл. 1)

Напомним, что BAFF (известный как B lymphocyte stimulator — BlyS и TNFSF13B) входит в семейство фактора

Контакты: Насонов Евгений Львович
nasonov@irramn.ru

Contacts:
Evgeny Nasonov
nasonov@irramn.ru

Поступила 07.07.2021
Принята 12.08.2021

некроза опухоли (ФНО), является важным «регулятором» функции, пролиферации и дифференцировки В-клеток [18–21]. BAFF относится к классу мембрано-связанных белков типа II и, подвергаясь расщеплению фурином, высвобождается с клеточных мембран, образует растворимый биологически активный BAFF-гомономер, который является основной формой BAFF в кровяном русле. BAFF синтезируется клетками иммунной системы, включая макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, В-клетки, активированные Т-клетки, естественные киллерные клетки, активированные интерлейкином 2 (ИЛ-2) и стромальными клетками. На мембране В-клеток экспрессируются три типа рецепторов для BAFF: BR3 (BAFF receptor), TACI (Transmembrane Activator and Calcium modulator and cyclophilin ligand Interactor) и BCMA (B-cell maturation antigen), – относящиеся к мембранным рецепторам типа III. На ранней стадии созревания В-клеток позитивный регуляторный сигнал опосредуется взаимодействием BAFF с BR3, а негативный сигнал – с TACI. В регуляции дифференцировки В-клеток и костномозговых длительно живущих плазматических клеток (ПК) и плазмобластов (ПБ) основную роль играет взаимодействие BAFF с BCMA. У трансгенных мышей с гиперпродукцией BAFF наблюдается развитие волчаночно-подобных аутоиммунных проявлений

[22]. У мышей со спонтанно развивающимся волчаночно-подобным синдромом (MRL/Mg-lpr/lpr, NZB/NZW F1) выявлена гиперпродукция BAFF, а введение растворимого BAFF-рецептора продлевает жизнь животных [23], что свидетельствует о потенциальном патогенетическом значении гиперпродукции BAFF при СКВ. У пациентов с СКВ наблюдается увеличение концентрации BAFF в сыворотке и экспрессии информационной РНК (иРНК) BAFF в лейкоцитах, коррелирующее с концентрацией антиядерных антител, динамикой активности заболевания, развитием обострений и повреждением внутренних органов [24–37]. поражением центральной нервной системы (ЦНС) [38], мышечно-скелетной системы [38], лимфопенией и гипергаммглобулинемией [38, 39]. Имеются данные об увеличении экспрессии BAFF в почках у пациентов с волчаночным нефритом (ВН), регулирующего формирование четвертичных лимфоидных структур и позиционирование Т-клеток в клубочках почки [40]. Гиперэкспрессия BAFF особенно характерна для ВН III–IV классов [41].

Раннее развитие атеросклеротического поражения сосудов рассматривается как одна из ведущих причин преждевременной летальности у пациентов с СКВ и другими ИВРЗ [42]. В этой связи привлекают внимание данные о том, что у мышей, дефицитных по BAFF-рецепторам, и на фоне введения анти-BAFF

Таблица 1. Основные этапы разработки и внедрения белилумаба в клиническую практику [15, 17]

Годы	События
1992	Создание программы (Human Genome Science) и организация Института геномных исследований (The Institute for Genomis Research), разработавших БЛМ
1998	Клонирование гена BAFF (HNEDU15)
1999	Первый обзор, посвященный характеристике BAFF
2000	Создание человеческих моноклональных анти-BAFF антител
2001	Начало РПКИ фазы I применения БЛМ при СКВ
2003 (апрель)	Публикация результатов фазы I исследования применения БЛМ при СКВ
2003 (сентябрь)	Начало РПКИ фазы II применения БЛМ при СКВ
2005	Публикация результатов РПКИ фазы II применения БЛМ при СКВ Анонсирование РПКИ фазы III применения БЛМ при СКВ
2007 (февраль)	Начало РПКИ фазы III (BLISS-52) применения БЛМ при СКВ
2007 (май)	Начало РПКИ фазы III (BLISS-76) применения БЛМ при СКВ
2009	Анонсирование положительных результатов РПКИ BLISS-52 (июль) и РПКИ BLISS-76 (ноябрь)
2011	FDA одобрил применение БЛМ для лечения взрослых пациентов с активной, АНФ-позитивной СКВ, получающих стандартную терапию ЕМА одобрил применение БЛМ для дополнительного (add-on) лечения взрослых пациентов с активной, АНФ-позитивной СКВ, несмотря на применение стандартной терапии
2012	Минздрав России одобрил применение БЛМ для лечения взрослых пациентов с активной, АНФ-позитивной СКВ, получающих стандартную терапию
2017	FDA и ЕМА одобрили применение подкожной формы БЛМ для лечения взрослых пациентов с активной, АНФ-позитивной СКВ, несмотря на применение стандартной терапии
2019	FDA одобрил применение БЛМ для дополнительного (add-on) лечения детей ≥5 лет с активной, АНФ-позитивной СКВ, получающих стандартную терапию
2020	FDA одобрил применение БЛМ для лечения взрослых пациентов с активным волчаночным нефритом, получающих стандартную терапию
2021	Минздрав России одобрил применение БЛМ для лечения взрослых пациентов с активным волчаночным нефритом, получающих стандартную терапию

Примечание: БЛМ – белилумаб; СКВ – системная красная волчанка; РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; FDA – Food and Drug Administration (США); ЕМА – European Medicines Agency; АНФ – антинуклеарный фактор

антител имеет место снижение образования атеросклеротических бляшек [43]. BAFF индуцирует апоптоз эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК), введение БЛМ позволяет восстановить образование колоний ЭПК [44]. Совсем недавно было показано, что у ApoE-/-D227K мышей деплеция В-клеток, индуцированная МАТ к BAFF, ассоциируется со снижением объема атеросклеротического поражения сосудов при низкой концентрации холестерина, но вызывает увеличение атеросклеротического поражения сосудов при высоком уровне холестерина. У пациентов с СКВ отмечена определенная корреляция между уровнем BAFF в сыворотке крови и развитием субклинического атеросклероза [45, 46].

За 20-летний период, прошедший с начала применения БЛМ для лечения СКВ, было проведено очень большое число исследований, основные результаты которых суммированы в серии обзоров [16, 17, 47–49] и метаанализах [50, 51]. В программах BLISS-52 и BLISS-76, результаты которых послужили

основанием для регистрации БЛМ для лечения СКВ у взрослых, принимали участие Российские ревматологические центры (Москва, Санкт-Петербург, Ярославль). Позднее была продемонстрирована эффективность БЛМ при СКВ у пациентов детского возраста [52, 53]. Разработана подкожная (п/к) форма БЛМ, не уступающая по эффективности внутривенной (в/в), но позволяющая улучшить приверженность пациентов к терапии [54–56].

Эффективность белимумаба при системной красной волчанке

Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования (РПКИ)

Эффективность БЛМ при СКВ была продемонстрирована в серии РПКИ фазы II–IV [54, 57–68] длительностью от 12 до 76 недель, включавших около 4000 пациентов (табл. 2).

Таблица 2. Эффективность белимумаба при системной красной волчанке (исследования фазы III)

Характеристика исследований	BLISS-52 [60]	BLISS-76 [59]	BLISS-SC [54]	BEL113750 [62]	PLUTO [53]
Число больных	867	819	836	677	93
Длительность (недели)	52	76	52	52	52
Критерии включения	АНФ-серопозитивная СКВ (взрослые); SELENA-SLEDAI \geq 6	АНФ-серопозитивная СКВ (взрослые); SELENA-SLEDAI \geq 6	АНФ-серопозитивная СКВ (взрослые); SELENA-SLEDAI \geq 8	АНФ-серопозитивная СКВ (взрослые); SELENA-SLEDAI \geq 6	АНФ-серопозитивная СКВ (дети); SELENA-SLEDAI \geq 6
Критерии исключения	Тяжелый ВН и поражение ЦНС; беременность; прием анти-В-клеточных препаратов; в/в ЦФ в течение 6 мес. до включения в РКИ	Тяжелый ВН и поражение ЦНС; беременность; тяжелые инфекции; прием анти-В-клеточных препаратов; в/в ЦФ в течение 6 месяцев до включения в РКИ	Тяжелый ВН и поражение ЦНС	Тяжелый ВН и поражение ЦНС; прием анти-В-клеточных препаратов; назначение новых препаратов (кроме ГК) в течение 60 дней до начала РКИ	Тяжелый ВН и поражение ЦНС
SRI4 через 52 недели	• БЛМ 1 мг/кг: 51% ($p=0,0129$) • БЛМ 10 мг/кг: 58% ($p=0,0006$) • ПЛ: 44%	• БЛМ 1 мг/кг: 40,6% ($p=0,089$) • БЛМ 10 мг/кг: 43,2% ($p=0,017$) • ПЛ: 33,5%	• БЛМ 10 мг/кг: 61,4% ($p=0,0006$) • ПЛ: 48,4%	• БЛМ 10 мг/кг: 53,8% ($p=0,0001$) • ПЛ: 40,1%	• БЛМ 10 мг/кг: 52,8% (ОШ=1,49) • ПЛ: 43,6%
SELENA-SLEDAI	БЛМ против ПЛ ($p=0,002$)	БЛМ против ПЛ ($p=0,006$)	Нет данных	БЛМ против ПЛ ($p=0,0001$)	Нет данных
↓SELENA-SLEDAI \geq 4 пунктов	БЛМ: 58% ПЛ: 46% ($p<0,01$)	БЛМ: 47% ПЛ: 35% ($p<0,01$)	БЛМ: 62% ПЛ: 49% ($p<0,001$)	Нет данных	БЛМ: 55% ПЛ: 44%
BILAG	БЛМ против ПЛ ($p=0,0181$)	Статистически не значимо	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Отсутствие ухудшения BILAG	БЛМ: 81% ПЛ: 73% ($p<0,05$)	БЛМ: 69% ПЛ: 66%	БЛМ: 81% ПЛ: 74% 0 ($p<0,05$)	Нет данных	БЛМ: 74% ПЛ: 62%
PGA	БЛМ против ПЛ ($p=0,0048$)	Статистически не значимо	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Отсутствие ухудшения PGA	БЛМ: 80% ПЛ: 69% ($p<0,05$)	БЛМ: 70% ПЛ: 63%	БЛМ: 81% ПЛ: 72% ($p<0,01$)	Нет данных	БЛМ: 76% ПЛ: 67%
Стероид-сберегающий эффект	Статистически не значимо	Статистически не значимо	Нет данных	Статистически значимо	Статистически значимо
Снижение дозы ГК с $>7,5$ – 15 мг/день до $<7,5$ мг/день	БЛМ: 19% ПЛ: 12%	БЛМ: 18% ПЛ: 13%	БЛМ: 18% ПЛ: 12% ($p<0,05$)	Нет данных	Нет данных
Время до обострения	Снижение ($p=0,0055$)	Статистически не значимо	Снижение ($p=0,0004$)	50%-е снижение ($p=0,0004$)	62%-е снижение (ОР=0,38)
Тяжелое обострение по индексу SFI	БЛМ: 19% ПЛ: 12% ($p<0,01$)	БЛМ: 21% ПЛ: 27%	БЛМ: 11% ПЛ: 18% ($p<0,001$)	Нет данных	БЛМ: 17% ПЛ: 35%

Примечание: PLUTO - Pediatric Lupus Trial of Belimumab Plus Background Standard Therapy; АНФ – антинуклеарный фактор; СКВ – системная красная волчанка; SELENA-SLEDAI – Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment – System Lupus Erythematosus Disease Activity Index; ВН – волчаночный нефрит; ЦНС – центральная нервная система; ЦФ – циклофосфамид; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; ГК – глюкокортикоиды; SRI – SLE Responder Index; БЛМ – белимумаб; ПЛ – плацебо; ОШ – отношение шансов; BILAG – British Isles Lupus Assessment Group; PGA – Physician’s Global Assessment; ОР – отношение рисков; SFI – SELENA-SLEDAI Flare Index.

БЛМ назначали внутривенно (в/в) в дозе от 1 мг/кг до 20 мг/к (2 раза в 2 недели в течение первого месяца, а затем 1 раз в месяц). В РПКИ BLISS-SK назначали подкожную (п/к) форму БЛМ в дозе 200 мг/нед. [54]. В качестве стандартной терапии (СТ), наряду с глюкокортикоидами (ГК), пациенты получали циклофосфамид (ЦФ), азатиоприн (АЗА), микофенолата мофетил (ММФ), гидроксихлорохин (ГХ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина. В РПКИ фазы II, в котором для оценки эффективности терапии использовали динамику индекса SELENA-SLEDAI (Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment – SLE Disease Activity Index), эффективность БЛМ по сравнению с группой контроля не обнаружена. Это послужило стимулом для разработки более адекватного индекса для оценки эффективности терапии СКВ – SRI (SLE Responder Index) [69], который включает следующие параметры: динамика показателя SELENA-SLEDAI на ≥ 4 пункта; отсутствие новых обострений в домене органов BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) 1A или 2B; стабильное состояние пациентов по мнению врача (PGA – Physician’s Global Assessment) – увеличение на $< 0,3$ пункта. Применение индекса SRI позволило продемонстрировать высокую эффективность терапии БЛМ при СКВ. В целом на фоне лечения БЛМ отмечена выраженная положительная динамика индексов SRI, SLEDAI, индивидуальных показателей BILAG, а также снижение общей частоты обострений и тяжелых обострений, особенно заметное в открытой фазе этих исследований. Предполагается, что этот отсроченный эффект отражает механизм действия БЛМ, связанный с постепенной нормализацией функциональной активности В-клеток, а не с цитотоксическим действием препарата. Отмечена положительная динамика показателей

качества жизни: индекса FACIT-Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy), опросника SF-36 (Short Form 36) и компонентов PRO (Patients Reported Outcome) [70], – а также «стероид-сберегающий» эффект. Например, в группах пациентов, получавших БЛМ, за период наблюдения кумулятивная доза ГК снизилась на 377 мг, в то время как в контрольных группах она увеличилась на 70 мг ($p < 0,0001$) [65].

Долгосрочные расширенные исследования (LTE, long-term extension study) и пострегистрационные исследования

В серии LTE, в которые вошли пациенты, наблюдавшиеся в рамках РПКИ фазы II BLISS-52, BLISS-75, BLISS-SC и BLISS-NEA [71–75], подтверждены данные контролируемых исследований, свидетельствующие о длительной эффективности и безопасности лечения БЛМ, а также о снижении прогрессирования необратимого повреждения внутренних органов (индекс SDI – Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index) [76, 77] (табл. 3).

У пациентов, получающих БЛМ, вероятность прогрессирования (индекс SDI) была более чем на 60% ниже, чем в группе контроля [78, 79], а снижение SRI-4 статистически значимо ассоциировалось с нормализацией качества жизни пациентов (индексы FACIT-Fatigue и SF-36) [80, 81].

Программа OBSERVE (evaluation of use of Belimumab in clinical practice SETting)

Изучению эффективности и безопасности терапии БЛМ была посвящена программа OBSERVE, проводившаяся в 6 странах, в которую были включены 880 пациентов (табл. 4).

Таблица 3. Эффективности белимумаба при системной красной волчанке по данным пострегистрационных исследований

Исследование	План исследования	Число пациентов	Длительность	Критерии включения	Критерии исключения	Конечные точки	Результаты
Scheinberg M., Golmia R. [82]	Серия наблюдений	20	6 мес.	СКВ (ACR, 1982)	Нет данных	Снижение SELENA-SLEDAI; прием ГК; индекс FACIT-Fatigue	Снижение SELENA-SLEDAI; стероид-сберегающий эффект
Scheinberg M.A. и соавт. [83]	Серия наблюдений	74	12–48 мес.	Нет данных	Нет данных	LLDAS	27 пациентов отменили ГК; у 2 пациентов доза ГК – 2,5 мг/день; 17 пациентов доза ГК – 5 мг/день
Andreoli L. и соавт. [84]	Серия наблюдений	18	9 мес.	СКВ (ACR, 1982)	Нет данных	Снижение SELENA-SLEDAI; прием ГК	Снижение SELENA-SLEDAI; стероид-сберегающий эффект
Hui-Yuen J.C. и соавт. [85]	Наблюдательное проспективное	195	6 мес.	СКВ (ACR, 1982)	Тяжелый активный ВН и поражение ЦНС	Упрощенный SRI	Эффективность: нет данных; стероид-сберегающий эффект
Stoeger Z. и соавт. [86]	Ретроспективное	36	2,3±1,7 года	Серопозитивная СКВ (ACR, 1982), леченная БЛМ >1 года	Тяжелый ВН и поражение ЦНС	Улучшение состояния по мнению врача	Эффективность: нет данных; стероид-сберегающий эффект
Iaccarino L. и соавт. [87]	Проспективное	67	16±9,5 мес.	Серопозитивная активная (SLEDAI-2K>6) СКВ (ACR, 1982), рефрактерное течение	Тяжелый ВН и поражение ЦНС	Снижение SELENA-SLEDAI, SFI, DAS28, CLASI; отсутствие необратимых повреждений в период наблюдения	Улучшение; стероид-сберегающий эффект
Parodis I. и соавт. [88]	Проспективное	58	53 мес.	СКВ (ACR, 1982 и SLICC критерии)	Нет данных	SLEDAI-2K, SELENA-SLEDAI-2K, индекс повреждения, LLDAS, SRI, боль, усталость, уровень BAFF в сыворотке	Улучшение; стероид-сберегающий эффект

Исследование	План исследования	Число пациентов	Длительность	Критерии включения	Критерии исключения	Конечные точки	Результаты
Fanouriakis A. и соавт. [89]	Наблюдательное проспективное	92	4 года	СКВ (ACR, 1982 и SLICC критерии)	Тяжелые инфекции, амилоидоз, пролиферативный ВН	SLEDAI-2K, SELENA-SLEDAI-2K, PGA, LLDAS, SLICC – индекс повреждения, SFI	Улучшение; стероид-сберегающий эффект
Iaccarino L. и соавт. [90]	Проспективное	188	17,5±10,6 мес.	Серопозитивная активная (SLEDAI-2K>6) СКВ (ACR, 1982), рефрактерное течение	Тяжелый ВН и поражение ЦНС	SRI-4 через 12 и 24 мес.	Улучшение; стероид-сберегающий эффект
Anjo C. и соавт. [91]	Ретроспективное	23	5 лет	Пациенты с СКВ, получавшие БЛМ	Нет данных	SLEDAI-2K, SELENA-SLEDAI-2K, титры анти-дсДНК антител и уровень комплемента	Улучшение; стероид-сберегающий эффект
Gatto M. и соавт. (BeRLISS) [92]	Проспективное	466	18±1,6 мес.	Серопозитивная активная, рефрактерная СКВ (ACR, 1982 и SLICC критерии)	Тяжелый ВН и поражение ЦНС	SRI-4 через 6, 12, 24, 36, 48 мес., DAS-28, CLASI, SLICC – индекс повреждения, SFE, ремиссия, LDA, время до достижения ремиссии или низкой активности	Улучшение; стероид-сберегающий эффект

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; ACR – American College Rheumatology; SELENA-SLEDAI – Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment – Systemic Lupus Erythematosus Activity Index; ГК – глюкокортикоиды; FACIT-Fatigue – Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; LLDAS – Lupus Low Disease Activity State; ВН – волчаночный нефрит; ЦНС – центральная нервная система; SRI – SLE Responder Index; БЛМ – белимуаб; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SFI – SELENA-SLEDAI Flare Index; DAS28 – Disease Activity Score 28; CLASI – Cutaneous Lupus Erythematosus Area and Severity Index; SLICC – Systemic Lupus Erythematosus Collaborating Clinics; SELENA-SLEDAI-2K – Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; PGA – Physician’s Global Assessment; дсДНК – двуспиральная ДНК; LDA – Low Disease Activity

Таблица 4. Эффективности белимумаба при системной красной волчанке по данным исследований OBSErve

Характеристика исследований	OBSErve Испания [93]	OBSErve США [94]	OBSErve Германия [95]	OBSErve Канада [96]	OBSErve Швейцария [97]	OBSErve Аргентина [98]
Число больных	64	501	102	52	53	81
Длительность	12 мес.	24 мес.	12 мес.	12 мес.	12 мес.	24 мес.
Критерии включения	Нет данных	Более 8 инфузий БЛМ + СТ	Лечение БЛМ >6 мес.	Более 8 инфузий БЛМ + СТ	Лечение БЛМ >6 мес.	Лечение БЛМ >6 мес. или хотя бы 1 инфузия
Первичная конечная точка	Общий клинический ответ	Активность по мнению врача; снижение дозы ГК (6 мес.)	Активность по мнению врача; снижение дозы ГК (6 мес.)	Активность по мнению врача; снижение дозы ГК (6 мес.)	Активность по мнению врача; снижение дозы ГК (6 мес.)	Общий клинический ответ
Общий клинический эффект	Через 6 мес. – клиническое улучшение: ≥20% – у 72%; ≥50% – у 52%; ≥80% – у 27%	Через 6 мес. – клиническое улучшение: ≥20% – у 84,8%; ≥50% – у 48,7%	Через 6 мес. – клиническое улучшение: ≥20% – у 78%; ≥50% – у 42%	Через 6 мес. – клиническое улучшение: ≥20% – у 80,8%; ≥50% – у 57,7%; ≥80% – у 17,3%	Через 6 мес. – клиническое улучшение: ≥20% – у 58%; ≥50% – у 23%; ≥80% – у 11%	Клиническое улучшение: 6 мес. – 95%; 12 мес. – 95%; 18 мес. – 98%; 24 мес. – 100%
SELENA-SLEDAI	Нет данных	Положительная динамика	Положительная динамика	Положительная динамика	Положительная динамика	Положительная динамика
Стероид-сберегающий эффект	Да	Да	Да	Да	Да	Да

Примечание: БЛМ – белимуаб; СТ – стандартная терапия; ГК – глюкокортикоиды; SELENA-SLEDAI – Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment – Systemic Lupus Erythematosus Activity Index

По данным post hoc анализа этих исследований, почти у половины пациентов (48,1%) отмечено улучшение (≥50%, по мнению врачей), а у 13% имела место почти полная нормализация состояния здоровья (≥80%) [99]. Среднее значение активности (SLEDAI-2K/SELENA-SLEDAI) уменьшилось на 5,7 баллов. Через 6 месяцев терапии БЛМ подавляющее большинство пациентов (78,1%) смогли снизить дозу (–8,5 мг/день) или отменить ГК; более чем у половины пациентов поддерживающая доза ГК была <7,5 мг/день. Это подтверждает данные о стероид-сберегающем

эффекте БЛМ, установленном РПКИ [65, 73, 74] и наблюдательном исследовании [87]. Примечательно, что эффективность лечения БЛМ была выше у пациентов, изначально получавших ГК в дозе >7,5 мг/день, чем у пациентов, доза ГК у которых была <7,5 мг/день (p=0,003), что также соответствует данным предыдущих исследований [65].

Таким образом, длительное применение БЛМ способствует достижению и поддержанию ремиссии (в том числе при «рефрактерном» течении заболевания), снижает риск необратимых органических повреждений, улучшает

качество жизни и позволяет вести пациентов на минимальной поддерживающей дозе ГК.

Волчаночный нефрит

Волчаночный нефрит развивается у половины пациентов с СКВ и относится к числу ведущих факторов, определяющих неблагоприятный прогноз при этом заболевании [100]. В последние годы в связи с разработкой более рациональных схем фармакотерапии и внедрении международных клинических рекомендаций, результаты лечения ВН существенно улучшились [101]. Тем не менее, в течение 15-летнего периода более чем у 20% пациентов развивается терминальная стадия хронической почечной недостаточности, а у пациентов с IV классом ВН – почти в 50% случаев [102]. Хотя в программы BLISS пациенты с ВН не включались, у многих из них имело место поражение почек. Post hoc анализ результатов РПКИ BLISS [103] и других исследований [104] позволил предположить, что лечение БЛМ может приводить к улучшению функции почек при СКВ. Это послужило основанием для проведения серии исследований, в которые были включены пациенты с ВН [105–107].

В многоцентровое РПКИ фазы III BLISS-LN (длительность – 104 недели) были включены 448 пациентов с активным ВН (различных классов по данным биопсии почек), получавшие СТ [105, 106]. Пациенты были рандомизированы на 2 группы (1:1) – БЛМ (10 мг/кг) и плацебо (ПЛ). Для оценки эффективности терапии БЛМ (через 52 или 104 недели). В качестве первичной почечной конечной точки (PERR, Primary Efficacy Renal Response), оценивался показатель, включающий соотношение белок/креатинин $\leq 0,7$ г/г, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) не более 20% от исходного и отсутствие необходимости в терапии «по требованию» (rescue). Ранее было показано, что снижение соотношения белок/креатинин $< 0,8$ г/г ассоциируется с благоприятным исходом поражения почек при СКВ [108]. Основными вторичными конечными точками были показатель полного почечного ответа (соотношение белок/креатинин $< 0,5$ г/г), снижение СКФ не более 10% или ≥ 90 мл/мин/1,73 м², отсутствие необходимости в терапии «по требованию» (rescue), время до развития почечных осложнений и летальный исход, число пациентов со значением индекса SLEDAI-2K < 4 , прием преднизолона в дозе $\leq 7,5$ –5 мг/день

и динамика биомаркеров, включая анти-дсДНК антитела, анти-C1q антитела, C3- и C4-компоненты комплемента, по сравнению с их исходными уровнями.

Как видно из таблицы 5, были достигнуты все первичные и вторичные конечные точки, демонстрирующие более высокую эффективность терапии БЛМ по сравнению с ПЛ. У пациентов с ВН класса V улучшение почечных параметров (PERR – 44,4% против 33,3%; CRR – 36,1% против 27,8% соответственно) в группе БЛМ по сравнению с ПЛ имело место через 52 нед., но не через 104 нед.

Через 104 нед. в группе БЛМ по сравнению с ПЛ отмечено статистически значимое снижение концентрации анти-дсДНК антител (–74,2 против –36,6) и анти-C1q антител (–84,1 против –59,0). У пациентов с исходно сниженной концентрацией C3- и C4-компонентов комплемента положительная динамика в группе БЛМ по сравнению с ПЛ для C3-компонента составила 43,8% против 30,0%, для C4-компонента – 115,5% против 66,7% соответственно. Частота нежелательных лекарственных реакций (НЛР) составила 95% в группе БЛМ и 94,2% – в группе ПЛ. В обеих группах пациентов развитие ≥ 1 НЛР, являющееся основанием для прекращения терапии, отмечено у 12,9% пациентов. Тяжелые НЛР (≥ 1) имели место у 25,9% пациентов в группе БЛМ и у 29,9% пациентов в группе ПЛ, инфекционные осложнения – у 13,8% против 17,0% соответственно. У 1,8% пациентов в группе БЛМ и у 1,3% пациентов, получавших ПЛ, отмечено развитие фатальных НЛР, в первую очередь инфекционных осложнений.

Таким образом, результаты РПКИ BLISS-LN убедительно свидетельствуют о высокой эффективности терапии БЛМ в отношении улучшения функции почек, снижения активности СКВ, уровня «волчаночных» биомаркеров, дозы ГК и о хорошем профиле безопасности. В то же время следует подчеркнуть, что лечение БЛМ было в большей степени эффективным в группе пациентов, получавших ММФ, чем у пациентов, получавших ЦФ. Забегая вперед, следует подчеркнуть, что, по данным РКИ CALIBRATE, лечение БЛМ в качестве компонента поддерживающей терапии у пациентов с рефрактерным ВН, получающих лечение ритуксимабом (РТМ), ЦФ и ГК, не имело существенных клинических преимуществ по сравнению с терапией РТМ и ЦФ. Примечательно, что у пациентов с неэффективностью РТМ и недостаточной деплецией В-клеток, добавление другого анти-В-клеточного

Таблица 5. Эффективность белимумаба у пациентов с волчаночным нефритом

Конечные точки, n (%)	Плацебо (n=223)	Белимумаб (n=223)	Различия по сравнению с ПЛ, %	ОШ/ОР [95% ДИ] по сравнению с ПЛ	p
PERR (104 нед.)	72 (32,3)	96 (43,0)	10,8	ОШ=1,6 [1,0–2,3]	0,031
CRR (104 нед.)	44 (19,7)	67 (30,0)	10,3	ОШ=1,7 [1,1–2,7]	0,017
ORR (104 нед.)					
• CRR	44 (19,7)	67 (30,0)	10,3	–	0,010
• PRR	38 (17,0)	39 (17,5)	0,5	–	
• NR	141 (63,2)	117 (52,5)	–10,8	–	
PERR (52 нед.)	79 (35,4)	104 (46,6)	11,2	ОР=1,6 [1,1–2,4]	0,025
Время до развития почечных осложнений или летальных исходов	63 (28,3)	35 (15,7)	–	ОР=0,5 [0,3–0,8]	0,001
Время до обострения (SFI)	70 (31,4)	42 (18,8)		ОР=0,6 [0,4–0,8]	0,003
Индекс SLEDAI-2K < 4 (104 нед.)	41 (18,4)	62 (27,8)		ОШ=1,8 [1,1–2,5]	0,016
Доза ПРЕД $\leq 7,5$ мг/день (104 нед.)	66 (29,6)	91 (40,8)		ОШ=1,7 [1,1–2,5]	0,014
Доза ПРЕД $\leq 5,0$ мг/день (104 нед.)	62 (27,8)	82 (36,8)		ОШ=1,5 [1,0–2,3]	0,044

Примечание: ПЛ – плацебо; ОШ – отношение шансов; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; PERR – Primary Efficacy Renal Response; CRR – Complete Renal Response; ORR – Ordinal Renal Response; PRR – Partial Renal Response; SFI – SELENA-SLEDAI Flare Index; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; ПРЕД – преднизолон

препарата (окрелизумаб, офатамуаб или обинутузумаб) более эффективно, чем лечение БЛМ [109].

Нежелательные лекарственные реакции

БЛМ хорошо переносится: наиболее частыми НЛР были инфекционные осложнения, боли в суставах, головные боли, диарея, тошнота; изредка наблюдались инфузионные реакции, нейтропения и тромбоцитопения; очень редко отмечено развитие тяжелых инфекций и депрессии [49, 64, 73, 74, 110, 111]. Частота инфекционных осложнений в группах пациентов, получавших БЛМ (6,00 на 100 пациенто-лет), не отличалась от таковой у пациентов, получавших ПЛ (5,35 на 100 пациенто-лет) [111]. В группах БЛМ отмечено развитие 2 оппортунистических инфекций (*Acinetobacter* и диссеминированная цитомегаловирусная инфекция) [64, 111]. Лечение БЛМ ассоциировалось с тенденцией к увеличению частоты других инфекционных осложнений по сравнению с ПЛ: 52–59,5% против 49,5% соответственно [111]. Риск злокачественных новообразований на фоне БЛМ (0,2–0,6 на 100 пациенто-лет) не отличался от риска в общей популяции пациентов с СКВ [59, 74, 77, 111]. Частота лейкопении составила 4,2% против 3,7%, нейтропении – 5,2% против 5,5% на фоне БЛМ и ПЛ соответственно. Частота инфузионных реакций колебалась от 1% до 13,6% и не отличалась от таковой у пациентов, принимавших ПЛ, – <1–9,8% [58–60, 111]. Описано 2 случая прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии у пациентов, получавших БЛМ в комбинации с ММФ и ГК [74]. Частота летальных исходов на фоне лечения БЛМ составила 0,9%, в группе ПЛ – 0,4% (суммарный анализ РПКИ BLISS-52 и BLISS-76) [111], а в исследовании фазы IV BASE – 0,5% против 0,4% соответственно).

Особый интерес вызывают данные многоцентрового РПКИ фазы IV BASE (Inntavenous Belimumab for Adults with active, autoantibody-positive Systemic lupus Erythematosus), в которое вошли 4018 пациентов с СКВ. Установлено, что целом частота НЛР в группах пациентов, леченных БЛМ ($n=2002$), не отличалась от таковой для группы ПЛ ($n=2001$), за исключением тяжелых инфузионных реакций и депрессии [64].

Как и другие МАТ, БЛМ обладает иммуногенностью. В клинических исследованиях анти-лекарственные антитела (АЛА) были обнаружены у 0,7% пациентов, получавших в/в БЛМ в дозе 10 мг/кг, однако связи между обнаружением АЛА, снижением эффективности или развитием НЛР не отмечено.

Вакцинация

На фоне лечения БЛМ (в отличие от РТМ) не наблюдается снижения эффективности вакцинации против пневмококка, столбняка и гриппа [112], что имеет очень большое значение для разработки подходов к рациональной терапии СКВ в период пандемии COVID-19.

Иммунологические эффекты и предикторы эффективности терапии

Блокада ВАФФ на фоне лечения БЛМ приводит к снижению уровня В-клеток (на 20–25%) в периферической крови, включая «наивные» и «активированные» В-клетки и плазматические клетки, в то время как уровень В-клеток памяти ($CD20^+/CD27^+$) и $CD4^+$ и Т-клеток не меняется

[113–115]. Ранее было показано, что увеличение числа плазматических клеток ($CD27^b$) в периферической крови коррелирует с активностью СКВ [116]. Представляет интерес снижение уровня «патогенных» $CD11c^+CD21^b$ -клеток, которые относятся к субпопуляции так называемых ассоциированных с возрастом (age-associated) В-клеток. У пациентов с СКВ эти клетки обнаруживаются в почечных лимфоидных инфильтратах и обладают способностью при активации синтезировать аутоантитела [115]. На фоне лечения БЛМ наблюдается снижение концентрации цитокинов в крови (технология Lumindex xMAO), включая интерферон (ИФН) $\alpha 2$, интерлейкин (ИЛ) 6 и ИЛ-10 [117], которые играют важную роль в иммунопатогенезе СКВ. ИЛ-10, с одной стороны, обладает способностью подавлять продукцию провоспалительных цитокинов, но с другой, участвует в индукции и амплификации синтеза аутоантител [118, 119]. Снижение концентрации ИЛ-6 на фоне лечения БЛМ ассоциируется с развитием ремиссии. Имеются данные о том, что В-клетки, синтезирующие ИЛ-6, стимулируют дифференцировку фолликулярных хелперных Т-клеток [120], неконтролируемая экспансия которых ассоциируется с активностью СКВ и гиперпродукцией анти-дсДНК антител [121]. Особенно важное значение придают ИФН типа I (включая ИФН- $\alpha 2$) [122, 123], который, синтезируясь плазматическими дендритными клетками (ДК), участвует в регуляции синтеза цитокинов В-клетками, включая ВАФФ [124]. Выше было отмечено, что у пациентов с СКВ отмечается увеличение концентрации ВАФФ и особенно экспрессии иРНК ВАФФ, коррелирующее с активностью заболевания [24–37]. Примечательно, что базальное увеличение концентрации ВАФФ в сыворотке и иРНК ВАФФ и иРНК ИФН типа I ассоциируется с эффективностью БЛМ у пациентов с СКВ [36].

На фоне лечения БЛМ положительная динамика клинических проявлений заболевания коррелирует с нормализацией иммунологических показателей, отражающих активность СКВ, а именно с гипергаммаглобулинемией, титрами анти-дсДНК антител, анти-Sm антител, антирибосомальных антител и антител к кардиолипину, увеличением концентрации С3- и С4-компонентов комплемента [125–127]. Известно, что высокий уровень анти-дсДНК антител и снижение концентрации С3- и С4-компонентов комплемента ассоциируется с активностью СКВ и риском развития обострений [128]. Продемонстрирована связь между эффективностью терапии БЛМ, включая снижение частоты обострений и потребности в ГК, улучшением показателей качества жизни и высоким исходным значением индекса SELENA-SLEDAI (≥ 10), выраженностью гипоккомплементемии и/или увеличением уровня анти-дсДНК антител [67, 127]. Эти данные имеют большое значение для корректной оценки показаний для назначения БЛМ.

Комбинированная терапия белимумабом и ритуксимабом

Новое перспективное направление фармакотерапии СКВ (а возможно, и других аутоиммунных заболеваний) связано с последовательным применением РТМ и БЛМ в качестве индукционной и поддерживающей терапии соответственно и получило название «В-клеточная «таргетная» комбинированная терапия» [129–131] (табл. 6). Напомним, что РТМ, представляющий собой химерные (мышь/человек) МАТ к CD20 антигену В-клеток,

Таблица 6. Сравнительная характеристика ритуксимаба и белимумаба (по L.M. Wise и W. Stohl в собственной модификации) [3, 4, 129]

Показатели	Ритуксимаб	Белимумаб
Общая характеристика		
Тип МАТ	Химерные (мышь/человек) IgG1 МАТ	Человеческие IgG1 МАТ
Продолжительность полужизни	Около 3 недель	Около 14 дней
Схема лечения	Индукционная терапия: по 1000 мг (в/в) с промежутком в 14 дней. Поддерживающая терапия: по 1000 мг (или 500 мг) с промежутком 14 дней каждые 6 месяцев.	10 мг/кг (в/в), первые 3 инфузии – с интервалом 2 недели, последующие – с интервалом 4 недели.
Инфузионные реакции	Часто (требуется премедикация ГК)	Редко
Вакцинация (пневмококк, столбняк, грипп, SARS-CoV-2)	Снижает эффективность вакцинации	Не влияет на эффективность вакцинации
Механизмы действия		
Деплеция В-клеток	Чувствительность к деплеции РТМ колеблется в широких пределах	Чувствительность к БЛМ не зависит от сопутствующих факторов
Мишени	Мембранный CD20: (ранние и зрелые В-клетки, но не стволовые и плазматические клетки)	Растворимый BAFF: клетки, экспрессирующие BAFF-рецепторы
В регуляторные клетки	Возможная деплеция, ведущая к обострению аутоиммунного процесса	Отсутствие влияния
Плазматические клетки	Отсутствие деплеции; продолжающийся синтез аутоантител	Возможная деплеция
Другие механизмы	Преимущественно В-клеточные	В-клеточные и не зависящие от В-клеток
Эффективность при ИВРЗ		
СКВ	+ (по данным открытых исследований и регистров)	+ (по данным РПКИ)
– основные РКИ	EXPLORER, LUNAR: не эффективен	BLISS-52, BLISS-75: эффективен
– особенности РПКИ	Не фиксированная доза ГК	Фиксированная доза ГК
– клиническая практика	Эффективен	Эффективен
– курение	Не влияет на эффективность терапии	Снижает эффективность терапии
– фенотип	АНФ-позитивный, агрессивный, рефрактерный	АНФ-позитивный, умеренно активный
РА	+	–
СШ	+	+
Другие СЗСТ (АНЦА-СВ, ССД, ИВМ)	+	Нет данных

Примечание: МАТ – моноклональные антитела; ГК – глюкокортикоиды; SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2; РТМ – ритуксимаб; БЛМ – белимумаб; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; АНФ – антинуклеарный фактор; РА – ревматоидный артрит; СШ – синдром Шёгрена; СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани; АНЦА-СВ – системные васкулиты, связанные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами; ССД – системная склеродермия; ИВМ – идиопатические воспалительные миопатии

и его российский биоаналог ацеллбия вызывают деплеции субпопуляций В-клеток, экспрессирующих CD20 [3–5].

Эффективность комбинированной терапии БЛМ и РТМ теоретически хорошо обоснована и базируется на частично перекрывающихся и синергичных механизмах действия этих препаратов [129, 130]. Об этом свидетельствуют следующие факты. При СКВ на фоне БЛМ наблюдается снижение количества не только CD20⁺-В-клеток (что характерно для РТМ), но и CD20⁻-плазмобластов, то есть БЛМ обладает более широким спектром анти-В-клеточной активности, чем РТМ [129]. БЛМ индуцирует мобилизацию В-клеток памяти из тканей, что, возможно, увеличивает их «чувствительность» деплеции, индуцируемой РТМ. В то же время высокая концентрация BAFF в тканях может способствовать резистентности В-клеток к деплеции РТМ за счет подавления их «чувствительности» к апоптозу [132]. По данным экспериментальных исследований, комбинированная терапия анти-CD20 и анти-BAFF антителами приводит к более выраженной деплеции В-клеток в селезенке и лимфатических узлах мышей, чем при введении только анти-CD20 антител [133, 134]. Обсуждается

значение увеличения концентрации BAFF в сыворотке после деплеции В-клеток РТМ [135, 136]. Предполагается, что это может приводить к генерации «патогенной» (аутореактивной) субпопуляции В-клеток, секретирующих аутоантитела [130]. Примечательно, что умеренное увеличение концентрации BAFF наблюдается на фоне лечения метотрексатом, АЗА и ММФ, в то время как при лечении ГК и ГК (особенно в высоких дозах) отмечено снижение концентрации BAFF [19]. По данным W. Huang и соавт. [137], один из механизмов действия БЛМ (не изученный для РТМ) связан с индукцией негативной селекции аутореактивных В-клеток.

В контексте изучения механизмов эффективности комбинированной терапии РТМ и БЛМ большой интерес представляют данные, касающиеся влияния терапии на репертуар аутоантител у пациентов СКВ. Было установлено, что в отличие от монотерапии РТМ, комбинированная терапия БЛМ и РТМ ассоциируется с более выраженным снижением содержания анти-C1q антител, высокоavidных анти-дсДНК антител [138]. Кроме того, комбинированная терапия БЛМ и РТМ снижает концентрацию анти-Sm антител (на 35%), антител к рибонуклеопротеину (РНП) 70

(на 48%), антител к U1 РНП (на 58%) [139]. Следует напомнить, что «волчаночные» аутоантитела не только являются диагностическими биомаркерами СКВ, но и могут принимать непосредственное участие в развитии системного воспаления за счет различных механизмов, в том числе за счет активации системы комплемента, образования комплемент-активирующих иммунных комплексов (ИК), прямого цитотоксического повреждения неинфицированных клеток и формирования внеклеточных ловушек нейтрофилов (NETs, neutrophil extracellular traps) [140]. При этом участие анти-дсДНК антител [141] и особенно анти-С1q антител [142, 143], активирующих систему комплемента по классическому и лектиновому пути, в образовании «патогенных» ИК, является строго доказанным. Снижение уровня аутоантител ассоциируется с клинической эффективностью терапии СКВ, том числе РТМ [144–147]. Эти антитела синтезируются 2 субпопуляциями клеток: короткоживущими пролиферирующими плазмобластами (ПБ) и длительно живущими ПК [148]. Генерация аутореактивных ПБ из активированных наивных В-клеток или В-клеток памяти ассоциируется с увеличением концентрации анти-дсДНК антител и анти-С1q антител и обострением заболевания. Синтез аутоантител аутореактивными ПК резистентен к иммуносупрессивной терапии [148, 149]. Как уже отмечалось, терапия БЛМ приводит к снижению числа наивных и переходных В-клеток, не влияет на «переключенные» В-клетки памяти, в то время как число ПК снижается только к концу второго года терапии БЛМ [113]. В свою очередь РТМ не оказывает влияния на переключенные В-клетки памяти (несмотря на экспрессию CD20) и CD20-ПК, хотя элиминирует их предшественников – CD27^{br}CD38^{br} ПБ/ПК [150].

В серии исследований изучалась эффективность комбинированной терапии РТМ и БЛМ при СКВ [139, 151–161]. По данным РКИ (фаза IIa) SYNBIOSE (The Synergetic B cell Immunomodulation in SLE) [154, 155], в котором приняли участие 15 пациентов с тяжелой рефрактерной СКВ на фоне комбинированной терапии РТМ (по 1000 мг с промежутком в 14 дней) и БЛМ (10 мг/кг, на 4-й, 6-й, 8-й неделях, а затем каждые 4 недели), отмечена положительная динамика серологических показателей, экспрессии NET, коррелирующая со снижением активности заболевания. У 10 (67%) пациентов через 2 года имела место низкая активность СКВ, 8 (53%) пациентов продолжали лечение БЛМ (в комбинации с ГК <7,5 мг/день). Отсутствие эффекта (персистирование активности ВН и периодически возникающие обострения) имело место у 5 (33%) пациентов. В целом эффективность в отношении поражения почек отмечена у 9 (75%) из 12 пациентов с ВН. У всех пациентов отмечено снижение концентрации анти-дсДНК антител, анти-С1q антител и антител к экстрагированному ядерному антигену (обычно резистентны к иммуносупрессивной терапии), ранняя репопуляция В-клеток памяти и ПК, но не «переходных» и «наивных» В-клеток. Преобладание В-клеток с характеристиками поздней стадии дифференцировки позволяет предположить, что они образуются из В-клеток лимфоидных тканей, а не из костномозговых клеток-предшественников. У 97% пациентов отмечено снижение уровня CD20⁺-В-клеток начиная с 24-й и по 104-ю неделю. Отсутствие эффекта терапии ассоциировалось с менее выраженной деплецией CD20⁺ В-клеток и ранней репопуляцией В-клеток с «двойной негативностью» (ВДН-клетки). Ранее связь между неполной деплецией CD20⁺-В-клеток

и недостаточной эффективностью РТМ было отмечено при субанализе исследования LUNAR [162], а эффективность терапии БЛМ ассоциируется с длительной деплецией CD20⁺-В-клеток и «наивных» В-клеток. Следует также иметь в виду, что при СКВ ВДН-клетки являются основной субпопуляцией антитело-секретирующих клеток, увеличение уровня которых ассоциируется с активностью ВН [163, 164]. Эти данные свидетельствуют о том, что динамика ВДН-клетки может быть биомаркером эффективности комбинированной терапии РТМ и БЛМ у пациентов с ВН. Тяжелых НЛР не отмечено, однако у 3 пациентов развилась гипогаммаглобулинемия (IgG <4 г/л), что потребовало назначения внутривенного иммуноглобулина.

В исследование фазы II CALIBRATE (The Combination of Antibodies in Lupus Nephritis; Belimumab and Rituximab Assessment of Tolerance and Efficacy) [158] были включены 43 пациента с рефрактерным ВН. После индукционной терапии РТМ (1000 мг) в комбинации с ЦФ и метилпреднизолоном (100 мг) пациенты были рандомизированы на 2 группы: БЛМ (10 мг/кг по стандартной схеме) и ЦФ. Через 48 недель статистически значимых различий в эффективности терапии (частичный или полный «почечный» ответ) в сравниваемых группах (52% против 41%; $p=0,452$) не выявлено. Деплеция В-клеток имела место в обеих группах, но процентное содержание В-клеток и переходных аутореактивных В-клеток у пациентов, получавших БЛМ, было ниже, чем в контроле ($p=0,0012$ и $p=0,0349$ соответственно). Все это вместе взятое позволяет предположить, что лечение БЛМ приводит к нарушению созревания «переходных» В-клеток в «наивные» В-клетки и тем самым стимулирует негативную селекцию аутореактивных В-клеток, что соответствует данным других авторов [137].

Недавно были представлены предварительные результаты РПКИ BEAT-LUPUS (Belimumab after B cell depletion in SLE), продолжительность которого составила 52 недели [157, 165]. Согласно протоколу исследования, 52 пациента с активной СКВ получили 2 инфузии РТМ, а затем были рандомизированы на две группы: БЛМ ($n=26$) или ПЛ ($n=26$), которые были назначены через 4–8 недель после первой инфузии РТМ. В качестве первичной конечной точки оценивалась динамика уровня анти-дсДНК антител, а в качестве вторичной конечной точки – активность заболевания и частота НЛР. Через 52 недели у пациентов, вошедших в группу БЛМ, отмечено значительное снижение уровня IgG анти-дсДНК антител ($p<0,01$), деплеции CD19⁺-В-клеток ($p=0,001$) в отсутствие снижения концентрации IgG. Лечение БЛМ ассоциировалось со снижением риска тяжелых обострений (BILAG A) (OR=0,27; 95% ДИ: 0,07–0,97; $p=0,03$). Различий в кумулятивной дозе ГК, частоте НЛР и прерывания лечения в сравниваемых группах не отмечено.

В настоящее время проводится РКИ BLISS-BELIEVE [166] (длительность – 104 недели), в которое планируется включить 200 пациентов с СКВ. Пациенты будут рандомизированы на три группы (2:1): БЛМ 200 мг п/к в комбинации с ПЛ (через 4–6 нед.); БЛМ 200 мг п/к в комбинации с РТМ 1000 мг на 4-й и 6-й неделях; БЛМ в комбинации со стандартной терапией. Первичной конечной точкой исследования будут число пациентов со значением индекса SKEDAI-2K ≤ 2 , отсутствие необходимости в приеме иммуносупрессивных препаратов и ГК, вторичной конечной точкой – число пациентов, достигших клинической ремиссии (SLEDAI-2K=0).

Нами получены данные о сравнительной эффективности РТМ и БЛМ и комбинированной терапии РТМ и БЛМ у больных активной СКВ ($n=54$), среди которых 40 пациентов получали РТМ, 7 – БЛМ, 7 – РТМ и БЛМ [159–161]. Лечение РТМ и БЛМ у всех пациентов приводило к снижению активности заболевания через 3, 6 и 12 месяцев от начала терапии. Клинический эффект коррелировал со снижением уровня анти-дсДНК антител и повышением концентрации С3- и С4-компонентов комплемента: в группах РТМ и комбинированной терапии РТМ и БЛМ ($p<0,05$) через год наблюдения. На фоне терапии РТМ и БЛМ через 12 мес. выявлялось снижение концентрации IgG ($p<0,02$) и IgM ($p<0,03$), однако в целом уровень иммуноглобулинов оставался в пределах нормальных значений. Таким образом, у больных активной СКВ монотерапия РТМ и БЛМ и комбинированная терапия РТМ и БЛМ высокоэффективны, обеспечивают возможность ведения пациентов на низких/средних поддерживающих дозах ГК и способствуют снижению риска развития необратимых органических повреждений.

Применение БЛМ при других иммуновоспалительных заболеваниях

Накапливаются предварительные данные, касающиеся эффективности БЛМ в виде монотерапии или в комбинации с РТМ при синдроме Шёгрена [167–171], системных

васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ) [172, 173], миастении [174], ревматоидном артрите (РА) [175], иммунной тромбоцитопении [176], криоглобулинемических васкулитах [177], антифосфолипидном синдроме [178, 179] и др. (табл. 7).

В нашем исследовании была использована комбинированная терапия РТМ и БЛМ у пациентки с АНЦА-СВ, характеризующимся тяжелым гранулематозным поражением легких, несмотря на терапию ПФ (суммарно – 6,2 г) и РТМ (2,6 г) [182]. Терапия БЛМ (800 мг дважды с интервалом в 1 неделю, затем – 800 мг в месяц) была назначена через 12 мес. после введения РТМ и привела к существенному уменьшению очагов в легочной паренхиме по данным мультиспиральной КТ.

Согласно рекомендациям EULAR (European League Against Rheumatism) [101] и Ассоциации ревматологов России [183], назначение БЛМ показано пациентам с СКВ с недостаточным эффектом стандартной терапии (комбинация ГК и ГК с иммуносупрессантами или без них), а именно сохранением остаточной активности СКВ, не позволяющей снизить дозу ГК, или наличием частых обострений и стойкой активностью (уровень доказательности IA). Эксперты APLAR (Asia Pacific League of Associations for Rheumatology) рекомендуют назначать БЛМ пациентам с активной СКВ, рефрактерной к стандартной терапии [184].

Таблица 7. Характеристика исследований применения белимумаба при системной красной волчанке и других иммуновоспалительных заболеваниях

Исследование	Заболевание	Характеристика исследования	Результаты или статус
De Vita S. и соавт. [168] (BELISS)	Аутоантитело-позитивный СШ (длительность <6 лет) с увеличением слюнных желез, системными проявлениями и увеличением биомаркеров В-клеточной активации	Лечение: БЛМ Проспективное, открытое исследование эффективности БЛМ, фаза II	Значительное снижение активности, выраженности усталости, сухости слизистых, уровня маркеров активации В-клеток; отсутствие эффекта в отношении сухости в полости рта и глаз
Mariette X. и соавт. [170]	СШ	Лечение: БЛМ в комбинации с РТМ; монотерапия БЛМ; монотерапия РТМ РПКИ, фаза II ($n=86$), длительность – 68 нед.	В группе БЛМ+РТМ тенденция к снижению индекса ESSDAI, полная деплеция В-клеток в биоптатах СЖ; эффекта в отношении сухости рта и индекса ESSPRI не отмечено
Jayne D. и соавт. [172] (BREVAS)	АНЦА-СВ	Комбинированная терапия БЛМ и РТМ. РКИ ($n=105$)	Лечение БЛМ (в комбинации с АЗА и ГК) не снижало риска развития обострения по сравнению с терапией АЗА и ГК
McClure M. и соавт. [173] (COMBIVAS)	АНЦА-СВ (анти-ПР3 антитела)	Комбинированная терапия БЛМ и РТМ. РПКИ ($n=30$) Конечные точки: время до исчезновения анти-ПР3, динамика В-клеток	РПКИ продолжается
Stohl W. и соавт. [174]	РА (фаза II)	Лечение: БЛМ (1 мг/кг, 4 мг/кг, 10 мг/кг)	Ответ по ACR20 (1 мг/кг ($p=0,010$)) Снижение DAS28 (10 мг/кг)
Hewett K. и соавт. [175]	Мистения гравис	Лечение: БЛМ РКИ	Отсутствие эффекта (количественный индекс МГ, композитный индекс жизненной активности)
Mahévas M. и соавт. [176]	Иммунная тромбоцитопения	Лечение: РТМ+БЛМ РКИ, фаза II ($n=15$); длительность – 52 нед.	Общая эффективность 80%; полный ответ – 66,7%
Saadoun D. и соавт. [177]	Рефрактерный криоглобулинемический васкулит	Лечение: БЛМ+РТМ Пилотное ($n=4$)	Улучшение у всех пациентов
Barrett C. и соавт. [180]	Первичная мембранозная нефропатия	Лечение: БЛМ Открытое проспективное ($n=14$)	Снижение протеинурии и уровня анти-PLA2R антител
Banham G.D. и соавт. [181]	Трансплантация почки	Лечение: БЛМ РПКИ, фаза II ($n=28$)	Отсутствие снижения количества В-клеток (конечная точка) Отсутствие риска инфекционных осложнений

Примечание: СШ – синдром Шёгрена; БЛМ – белимумаб; РТМ – ритуксимаб; РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; ESSDAI – EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index; СЖ – слюнная железа; АНЦА-СВ – системные васкулиты, связанные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; АЗА – азатиоприн; ГК – глюкокортикоиды; ESSPRI – EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index; ПР3 – протеиназа 3; РА – ревматоидный артрит; ACR20 – 20%-е улучшение, согласно критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology); DAS28 – Disease Activity Score 28; МГ – миастения гравис; PLA2R – Phospholipase A2 Receptor

Таким образом, разработка и внедрение в клиническую практику БЛМ, несомненно, относится к числу наиболее крупных достижений ревматологии начала XXI века. Эффективность и безопасность БЛМ при СКВ у взрослых и детей, включая ВН, возможность комбинированной терапии с РТМ, стероид-сберегающее действие препарата, способность предотвращать необратимое поражение внутренних органов свидетельствуют о необходимости более широкого его применения в клинической практике.

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

- Lee DSW, Rojas OL, Gommerman JL. B cell depletion therapies in autoimmune disease: advances and mechanistic insights. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(3):179-199. doi: 10.1038/s41573-020-00092-2
- Atisha-Fregoso Y, Toz B, Diamond B. Meant to B: B cells as a therapeutic target in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest.* 2021;131(12):e149095. doi: 10.1172/JCI149095
- 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(5):539-548 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-539-548
- Насонов ЕЛ (ред.). Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: Фокус на ритуксимаб. М.:ИМА-ПРЕСС;2012: 119-152. [Nasonov EL (ed.). *Anti-B-cell therapy in rheumatology: A focus on rituximab.* Moscow: IMA-PRESS; 2012: 119-152 (In Russ.)].
- Dörner T, Lipsky PE. Beyond pan-B-cell-directed therapy – new avenues and insights into the pathogenesis of SLE. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(11):645-657. doi: 10.1038/nrrheum.2016.158
- 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
- Hamilton JA, Hsu HC, Mountz JD. Autoreactive B cells in SLE, villains or innocent bystanders? *Immunol Rev.* 2019;292(1):120-138. doi: 10.1111/imr.12815
- Tsokos GC. Autoimmunity and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Nat Immunol.* 2020;21(6):605-614. doi: 10.1038/s41590-020-0677-6
- Gatto M, Zen M, Iaccarino L, Doria A. New therapeutic strategies in systemic lupus erythematosus management. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(1):30-48. doi: 10.1038/s41584-018-0133-2
- Durcan L, O'Dwyer T, Petri M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. *Lancet.* 2019;393(10188):2332-2343. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30237-5
- Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ, Лиля АМ, Мазуров ВИ, Насонов ЕЛ. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(1):5-14. [Solovyev SK, Aseeva EA, Popkova TV, Lila AM, Mazurov VI, Nasonov EL. Systemic lupus erythematosus: new horizons for diagnosis and therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(1):5-14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-5-14
- 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
- Lever E, Alves MR, Isenberg DA. Towards precision medicine in systemic lupus erythematosus. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2020;13:39-49. doi: 10.2147/PGPM.S205079
- Ruiz-Irastorza G, Bertsias G. Treating systemic lupus erythematosus in the 21st century: New drugs and new perspectives on old drugs. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(Suppl 5):v69-v81. doi: 10.1093/rheumatology/keaa043
- Stohl W, Hilbert DM. The discovery and development of belimumab: The anti-BLyS-lupus connection. *Nat Biotechnol.* 2012;30(1):69-77. doi: 10.1038/nbt.2076
- Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Денисов ЛН, Соловьев СК. Белимуаб: Прогресс в лечении системной красной волчанки. *Научно-практическая ревматология.* 2012;50(5):13-19. [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Denisov LN, Solovuyov SK. Belimumab: Advances in drug therapy for systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(5):13-19 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1174
- Levy RA, Gonzalez-Rivera T, Khamashta M, Fox NL, Jones-Leone A, Rubin B, et al. 10 years of belimumab experience: What have we learnt? *Lupus.* 2021 Jul 8;9612033211028653. doi: 10.1177/09612033211028653
- Vincent FB, Morand EF, Schneider P, Mackay F. The BAFF/APRIL system in SLE pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(6):365-373. doi: 10.1038/nrrheum.2014.33
- Möckel T, Basta F, Weinmann-Menke J, Schwarting A. B cell activating factor (BAFF): Structure, functions, autoimmunity and clinical implications in systemic lupus erythematosus (SLE). *Autoimmun Rev.* 2021;20(2):102736. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102736
- Eslami M, Schneider P. Function, occurrence and inhibition of different forms of BAFF. *Curr Opin Immunol.* 2021;71:75-80. doi: 10.1016/j.coi.2021.06.009
- Супоницкая ЕВ, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Клиническое значение BAFF/BLyS и APRIL при системной красной волчанке и ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(5):545-552. [Suponitskaya EV, Aleksandrova EN, Nasonov EL. Clinical significance of BAFF/BLyS and APRIL in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(5):545-552 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-545-552
- Mackay F, Woodcock SA, Lawton P, Ambrose C, Baetscher M, Schneider P, et al. Mice transgenic for BAFF develop lymphocytic disorders along with autoimmune manifestations. *J Exp Med.* 1999;190(11):1697-1710. doi: 10.1084/jem.190.11.1697
- Gross JA, Johnston J, Mudri S, Enselman R, Dillon SR, Madden K, et al. TACI and BCMA are receptors for a TNF homologue implicated in B-cell autoimmune disease. *Nature.* 2000;404(6781):995-999. doi: 10.1038/35010115
- Cheema GS, Roschke V, Hilbert DM, Stohl W. Elevated serum B lymphocyte stimulator levels in patients with systemic immune-based rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1313-1319. doi: 10.1002/1529-0131(200106)44:6<1313::AID-ART223>3.0.CO;2-S
- Stohl W, Metyas S, Tan SM, Cheema GS, Oamar B, Xu D, et al. B lymphocyte stimulator overexpression in patients with systemic lupus erythematosus: Longitudinal observations. *Arthritis Rheum.* 2003;48(12):3475-3486. doi: 10.1002/art.11354
- Collins CE, Gavin AL, Migone TS, Hilbert DM, Nemazee D, Stohl W. B lymphocyte stimulator (BLyS) isoforms in systemic lupus erythematosus: disease activity correlates better with blood

- leukocyte BLYS mRNA levels than with plasma BLYS protein levels. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R6. doi: 10.1186/ar1855
27. Ju S, Zhang D, Wang Y, Ni H, Kong X, Zhong R. Correlation of the expression levels of BLYS and its receptors mRNA in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Biochem.* 2006;39(12):1131-1137. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2006.09.010
 28. Petri M, Stohl W, Chatham W, McCune WJ, Chevrier M, Ryel J, et al. Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008;58(8):2453-2459. doi: 10.1002/art.23678
 29. Chu VT, Enghard P, Schürer S, Steinhauser G, Rudolph B, Riemekasten G, et al. Systemic activation of the immune system induces aberrant BAFF and APRIL expression in B cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;60(7):2083-2093. doi: 10.1002/art.24628
 30. Zhao LD, Li Y, Smith MF Jr, Wang JS, Zhang W, Tang FL, et al. Expressions of BAFF/BAFF receptors and their correlation with disease activity in Chinese SLE patients. *Lupus.* 2010;19(13):1534-1549. doi: 10.1177/0961203310375268
 31. McCarthy EM, Lee RZ, Ní Gabhann J, Smith S, Cunnane G, Doran MF, et al. Elevated B lymphocyte stimulator levels are associated with increased damage in an Irish systemic lupus erythematosus cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(7):1279-1284. doi: 10.1093/rheumatology/ket120
 32. Roth DA, Thompson A, Tang Y, Hammer AE, Molta CT, Gordon D. Elevated BLYS levels in patients with systemic lupus erythematosus: Associated factors and responses to belimumab. *Lupus.* 2016;25(4):346-354. doi: 10.1177/0961203315604909
 33. Howe HS, Thong BYH, Kong KO, Chng HH, Lian TY, Chia FL, et al. Associations of B cell-activating factor (BAFF) and anti-BAFF autoantibodies with disease activity in multi-ethnic Asian systemic lupus erythematosus patients in Singapore. *Clin Exp Immunol.* 2017;189(3):298-303. doi: 10.1111/cei.12975
 34. Friebus-Kardash J, Branco L, Ribí C, Chizzolini C, Huynh-Do U, Dubler D, et al. Immune complexes containing serum B-cell activating factor and immunoglobulin G correlate with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(1):54-64. doi: 10.1093/ndt/gfx220
 35. Vincent FB, Kandane-Rathnayake R, Koelmeyer R, Hoi AY, Harris J, Mackay F, et al. Analysis of serum B cell-activating factor from the tumor necrosis factor family (BAFF) and its soluble receptors in systemic lupus erythematosus. *Clin Transl Immunology.* 2019;8(4):e01047. doi: 10.1002/cti2.1047
 36. Wilkinson C, Henderson RB, Jones-Leone AR, Flint SM, Lennon M, Levy RA, et al. The role of baseline BLYS levels and type 1 interferon-inducible gene signature status in determining belimumab response in systemic lupus erythematosus: A post hoc meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):102. doi: 10.1186/s13075-020-02177-0
 37. Панафилина ТА, Сохова МА, Попкова ТВ, Черкасова МВ, Новиков АА, Александрова ЕН, и др. Клиническое значение концентраций лигандов ВАФФ и АРПРИЛ при системной красной волчанке. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(2):145-154. [Panafidina TA, Sokhova MA, Popkova TV, Cherkasova MV, Novikov AA, Aleksandrova EN, et al. Clinical value of BAFF and APRIL concentrations in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(2):145-154 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-145-154
 38. Vincent FB, Northcott M, Hoi A, Mackay F, Morand EF. Association of serum B cell activating factor from the tumour necrosis factor family (BAFF) and a proliferation-inducing ligand (APRIL) with central nervous system and renal disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2013;22(9):873-884. doi: 10.1177/0961203313496302
 39. Marín-Rosales M, Cruz A, Salazar-Camarena DC, Santillán-López E, Espinoza-García N, Muñoz-Valle JF, et al. High BAFF expression associated with active disease in systemic lupus erythematosus and relationship with rs9514828C>T polymorphism in TNFSF13B gene. *Clin Exp Med.* 2019;19(2):183-190. doi: 10.1007/s10238-019-00549-8
 40. Kang S, Fedoriw Y, Brenneman EK, Truong YK, Kikly K, Vilen BJ. BAFF induces tertiary lymphoid structures and positions T cells within the glomeruli during lupus nephritis. *J Immunol.* 2017;198(7):2602-2611. doi: 10.4049/jimmunol.1600281
 41. Suso JP, Posso-Osorio I, Jiménez CA, Naranjo-Escobar J, Ospina FE, Sánchez A, et al. Profile of BAFF and its receptors' expression in lupus nephritis is associated with pathological classes. *Lupus.* 2018;27(5):708-715. doi: 10.1177/0961203317739132
 42. Liu Y, Kaplan MJ. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: An update. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(5):441-448. doi: 10.1097/BOR.0000000000000528
 43. Kyaw T, Tipping P, Bobik A, Toh BH. Opposing roles of B lymphocyte subsets in atherosclerosis. *Autoimmunity.* 2017;50(1):52-56. doi: 10.1080/08916934.2017.1280669
 44. Spinelli FR, Barbati C, Cecarelli F, Morello F, Colasanti T, Vomero M, et al. B lymphocyte stimulator modulates number and function of endothelial progenitor cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):245. doi: 10.1186/s13075-019-2015-7
 45. Saidoune F, Even G, Lamri Y, Chezel J, Gaston AT, Escoubet B, et al. Effects of BAFF neutralization on atherosclerosis associated with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(2):255-264. doi: 10.1002/art.41485
 46. Theodorou E, Nezos A, Antypa E, Ioakeimidis D, Koutsilieris M, Tektonidou M, et al. B-cell activating factor and related genetic variants in lupus related atherosclerosis. *J Autoimmun.* 2018;92:87-92. doi: 10.1016/j.jaut.2018.05.002
 47. Depascale R, Gatto M, Zen M, Saccon F, Larosa M, Zanatta E, et al. Belimumab: A step forward in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Biol Ther.* 2021;21(5):563-573. doi: 10.1080/14712598.2021.1895744
 48. Kaegi C, Steiner UC, Wuest B, Crowley C, Boyman O. Systematic review of safety and efficacy of belimumab in treating immune-mediated disorders. *Allergy.* 2020 Dec 26. doi: 10.1111/all.14704
 49. Lamb YN. Belimumab in systemic lupus erythematosus: A profile of its use. *Drugs Ther Perspect.* 2021;37:1-12. doi: 10.1007/s40267-020-00788-w
 50. Wei LQ, Liang YG, Zhao Y, Liang HT, Qin DC, She MC. Efficacy and safety of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Clin Ther.* 2016;38(5):1134-1140. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.02.022
 51. Singh JA, Shah NP, Mudano AS. Belimumab for systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2(2):CD010668. doi: 10.1002/14651858.CD010668.pub2
 52. Guzman M, Hui-Yuen JS. Management of pediatric systemic lupus erythematosus: Focus on belimumab. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:2503-2513. doi: 10.2147/DDDT.S216193
 53. Brunner HI, Abud-Mendoza C, Viola DO, Calvo Penades I, Levy D, Anton J, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Safety and efficacy of intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus: Results from a randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(10):1340-1348. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217101
 54. Stohl W, Schwarting A, Okada M, Scheinberg M, Doria A, Hammer AE, et al. Efficacy and safety of subcutaneous Belimumab in systemic lupus erythematosus: A fifty-two-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(5):1016-1027. doi: 10.1002/art.40049
 55. Ahmed HM, Abohamad S, Elfishawi M, Hegazy MT, Vijaykumar K. Subcutaneous formulation of belimumab in treatment of systemic lupus erythematosus: A critical review with focus on safety and satisfaction. *Patient Prefer Adherence.* 2018;12:2475-2479. doi: 10.2147/PPA.S147163
 56. Poh YJ, Baptista B, D'Cruz DP. Subcutaneous and intravenous belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: a review of data on subcutaneous and intravenous administration. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(10):925-938. doi: 10.1080/1744666X.2017.1371592

57. Furie R, Stohl W, Ginzler EM, Becker M, Mishra N, Chatham W, et al.; Belimumab Study Group. Biologic activity and safety of belimumab, a neutralizing anti-B-lymphocyte stimulator (BLyS) monoclonal antibody: A phase I trial in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(5):R109. doi: 10.1186/ar2506
58. Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, Lisse JR, McKay JD, Merrill JT, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009;61(9):1168-78. doi: 10.1002/art.24699
59. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, et al.; BLISS-76 Study Group. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):3918-3930. doi: 10.1002/art.30613
60. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al.; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9767):721-731. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2
61. Yamada M, Akita M, Nakagawa T, Takahashi N, Endo A, Yoshida P. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of belimumab in Japanese patients with mild-to-moderate systemic lupus erythematosus. *J Drug Assess*. 2013;2(1):40-48. doi: 10.3109/21556660.2013.792823
62. Zhang F, Bae SC, Bass D, Chu M, Egginton S, Gordon D, et al. A pivotal phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(3):355-363. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211631
63. Ginzler E, Guedes Barbosa LS, D'Cruz D, Furie R, Maksimowicz-McKinnon K, et al.; At the time of the study. EMBRACE: Phase 3/4, randomized, 52-week study of belimumab efficacy and safety in patients of black African ancestry with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Jun 23. doi: 10.1002/art.41900
64. Sheikh SZ, Scheinberg MA, Cheng-Chung Wei J, Tegzova D, Stohl W, Acayaba de Toledo R, et al. Mortality and adverse events of special interest with intravenous belimumab for adults with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (BASE): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 4 trial. *Lancet Rheumatol*. 2021:e122-e130. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30355-6
65. van Vollenhoven RF, Petri M, Wallace DJ, Roth DA, Molta CT, Hammer AE, et al. Cumulative corticosteroid dose over fifty-two weeks in patients with systemic lupus erythematosus: Pooled analyses from the phase III belimumab trials. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(9):2184-2192. doi: 10.1002/art.39682
66. Manzi S, Sánchez-Guerrero J, Merrill JT, Furie R, Gladman D, Navarra SV, et al.; BLISS-52 and BLISS-76 Study Groups. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: Combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1833-1838. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200831
67. van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, Roth DA, Ji BN, Kleoudis CS, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: High disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(8):1343-1349. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200937
68. Petri MA, van Vollenhoven RF, Buyon J, Levy RA, Navarra SV, Cervera R, et al.; BLISS-52 and BLISS-76 Study Groups. Baseline predictors of systemic lupus erythematosus flares: Data from the combined placebo groups in the phase III belimumab trials. *Arthritis Rheum*. 2013;65(8):2143-2153. doi: 10.1002/art.37995
69. Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, Ginzler EM, Merrill JT, Stohl W, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum*. 2009;61(9):1143-1151. doi: 10.1002/art.24698
70. Strand V, Levy RA, Cervera R, Petri MA, Birch H, Freimuth WW, et al.; BLISS-52 and -76 Study Groups. Improvements in health-related quality of life with belimumab, a B-lymphocyte stimulator-specific inhibitor, in patients with autoantibody-positive systemic lupus erythematosus from the randomised controlled BLISS trials. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(5):838-844. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202865
71. Ginzler EM, Wallace DJ, Merrill JT, Furie RA, Stohl W, Chatham WW, et al.; LBSL02/99 Study Group. Disease control and safety of belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2014;41(2):300-309. doi: 10.3899/jrheum.121368
72. Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ, McKay JD, Lisse JR, Aranow C, et al.; LBSL02/99 Study Group. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(10):3364-73. doi: 10.1002/art.34564.
73. Furie RA, Wallace DJ, Aranow C, Fettiplace J, Wilson B, Mistry P, et al. Long-term safety and efficacy of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus: A continuation of a seventy-six-week phase III parent study in the United States. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(6):868-877. doi: 10.1002/art.40439
74. Wallace DJ, Ginzler EM, Merrill JT, Furie RA, Stohl W, Chatham WW, et al. Safety and efficacy of belimumab plus standard therapy for up to thirteen years in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(7):1125-1134. doi: 10.1002/art.40861
75. Tanaka Y, Bae SC, Bass D, Curtis P, Chu M, DeRose K, et al. Long-term open-label continuation study of the safety and efficacy of belimumab for up to 7 years in patients with systemic lupus erythematosus from Japan and South Korea. *RMD Open*. 2021;7(2):e001629. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001629
76. Bruce IN, Urowitz M, van Vollenhoven R, Aranow C, Fettiplace J, Oldham M, et al. Long-term organ damage accrual and safety in patients with SLE treated with belimumab plus standard of care. *Lupus*. 2016;25(7):699-709. doi: 10.1177/0961203315625119
77. van Vollenhoven RF, Navarra SV, Levy RA, Thomas M, Heath A, Lustine T, et al. Long-term safety and limited organ damage in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab: A phase III study extension. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(2):281-291. doi: 10.1093/rheumatology/kez279
78. Urowitz MB, Ohsfeldt RL, Wielage RC, Kelton KA, Asukai Y, Ramachandran S. Organ damage in patients treated with belimumab versus standard of care: A propensity score-matched comparative analysis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(3):372-379. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214043
79. Urowitz MB, Ohsfeldt RL, Wielage RC, Dever JJ, Zakerifar M, Asukai Y, et al. Comparative analysis of long-term organ damage in patients with systemic lupus erythematosus using belimumab versus standard therapy: A post hoc longitudinal study. *Lupus Sci Med*. 2020;7(1):e000412. doi: 10.1136/lupus-2020-000412
80. Bangert E, Wakani L, Merchant M, Strand V, Touma Z. Impact of belimumab on patient-reported outcomes in systemic lupus erythematosus: Review of clinical studies. *Patient Relat Outcome Meas*. 2019;10:1-7. doi: 10.2147/PROM.S134326
81. Furie R, Petri MA, Strand V, Gladman DD, Zhong ZJ, Freimuth WW; BLISS-52 and BLISS-76 Study Groups. Clinical, laboratory and health-related quality of life correlates of Systemic Lupus Erythematosus Responder Index response: A post hoc analysis of the phase 3 belimumab trials. *Lupus Sci Med*. 2014;1(1):e000031. doi: 10.1136/lupus-2014-000031
82. Scheinberg M, Golmia R. Real life experience on the effect of Belimumab in patients with active systemic lupus. *Springer Plus*. 2014;3:758. doi: 10.1186/2193-1801-3-758
83. Scheinberg MA, Golmia AP, Golmia RP, de Souza Molotiefschi RN, Dos Santos Cortada AP. Lupus low disease activity (SLE) in patients treated with belimumab: A single-center real-life experience (2016–2019). *Clin Rheumatol*. 2021;40(3):923-927. doi: 10.1007/s10067-020-05315-w

84. Andreoli L, Reggia R, Pea L, Frassi M, Zanola A, Cartella S, et al. Belimumab for the treatment of refractory systemic lupus erythematosus: Real-life experience in the first year of use in 18 Italian patients. *Isr Med Assoc J*. 2014;16(10):651-653.
85. Hui-Yuen JS, Reddy A, Taylor J, Li X, Eichenfield AH, Bermudez LM, et al. Safety and efficacy of belimumab to treat systemic lupus erythematosus in academic clinical practices. *J Rheumatol*. 2015;42(12):2288-2295. doi: 10.3899/jrheum.150470
86. Stoeber Z, Lorber M, Tal Y, Toubi E, Amital H, Kivity S, et al. Anti-BLyS treatment of 36 Israeli systemic lupus erythematosus patients. *Isr Med Assoc J*. 2017;19(1):44-48.
87. Iaccarino L, Bettio S, Reggia R, Zen M, Frassi M, Andreoli L, et al. Effects of belimumab on flare rate and expected damage progression in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(1):115-123. doi: 10.1002/acr.22971
88. Parodis I, Sjöwall C, Jönsen A, Ramsköld D, Zickert A, Frodlund M, et al. Smoking and pre-existing organ damage reduce the efficacy of belimumab in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2017;16(4):343-351. doi: 10.1016/j.autrev.2017.02.005
89. Fanouriakis A, Adamichou C, Koutsovitzi S, Panopoulos S, Staveri C, Klagou A, et al. Low disease activity-irrespective of serologic status at baseline-associated with reduction of corticosteroid dose and number of flares in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab: A real-life observational study. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(3):467-474. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.02.014
90. Iaccarino L, Andreoli L, Bocci EB, Bortoluzzi A, Ceccarelli F, Conti F, et al. Clinical predictors of response and discontinuation of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in real life setting. Results of a large, multicentric, nationwide study. *J Autoimmun*. 2018;86:1-8. doi: 10.1016/j.jaut.2017.09.004
91. Anjo C, Mascaró JM Jr, Espinosa G, Cervera R. Effectiveness and safety of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in a real-world setting. *Scand J Rheumatol*. 2019;48(6):469-473. doi: 10.1080/03009742.2019.1603324
92. Gatto M, Saccon F, Zen M, Regola F, Fredi M, Andreoli L, et al. Early disease and low baseline damage as predictors of response to belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in a real-life setting. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(8):1314-1324. doi: 10.1002/art.41253
93. Cortés J, Andreu JL, Calvo J, García-Aparicio AM, Coronell CG, Díaz-Cerezo S. Evaluation of use of belimumab in clinical practice settings (observe study) in Spain: Health resource utilization and labour absenteeism. *Value Health*. 2014;17:A534. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.1703
94. Collins CE, Dall'Era M, Kan H, Macahilig C, Molta C, Koscielny V, et al. Response to belimumab among patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice settings: 24-month results from the OBSERVE study in the USA. *Lupus Sci Med*. 2016;3(1):e000118. doi: 10.1136/lupus-2015-000118
95. Schwarting A, Schroeder JO, Alexander T, Schmalzing M, Fiehn C, Specker C, et al. First real-world insights into belimumab use and outcomes in routine clinical care of systemic lupus erythematosus in Germany: Results from the OBSERVE Germany Study. *Rheumatol Ther*. 2016;3:271-290. doi: 10.1007/s40744-016-0047-x
96. Touma Z, Sayani A, Pineau CA, Fortin I, Matsos M, Ecker GA, et al. Belimumab use, clinical outcomes and glucocorticoid reduction in patients with systemic lupus erythematosus receiving belimumab in clinical practice settings: Results from the OBSERVE Canada Study. *Rheumatol Int*. 2017;37(6):865-873. doi: 10.1007/s00296-017-3682-9
97. von Kempis J, Duetsch S, Reuschling N, Villiger R, Villiger PM, Vallelian F, et al. Clinical outcomes in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab in clinical practice settings: A retrospective analysis of results from the OBSERVE study in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2019;149:w20022.
98. Babini A, Garcia MA, Barreira JC, Pons-Estel B, Iglesias M, Streger G. Evaluation of use of belimumab in clinical practice settings: Results in Argentina. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(Suppl 10):1-4550.
99. Collins CE, Cortes-Hernández J, Garcia MA, von Kempis J, Schwarting A, Touma Z, et al. Real-world effectiveness of belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: Pooled analysis of multi-country data from the OBSERVE studies. *Rheumatol Ther*. 2020;7(4):949-965. doi: 10.1007/s40744-020-00243-2
100. Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):7. doi: 10.1038/s41572-019-0141-9
101. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736-745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
102. Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of end-stage renal disease in patients with lupus nephritis, 1971–2015: A systematic review and Bayesian meta-analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(6):1432-1441. doi: 10.1002/art.39594
103. Dooley MA, Houssiau F, Aranow C, D'Cruz DP, Askanase A, Roth DA, et al.; BLISS-52 and -76 Study Groups. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: Results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE. *Lupus*. 2013;22(1):63-72. doi: 10.1177/0961203312465781
104. Sciascia S, Radin M, Yazdany J, Levy RA, Roccatello D, Dall'Era M, et al. Efficacy of belimumab on renal outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2017;16(3):287-293. doi: 10.1016/j.autrev.2017.01.010
105. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2020;383(12):1117-1128. doi: 10.1056/NEJMoa2001180
106. Furie R, Rovin B, Houssiau F, Contreras G, Malvar A, Saxena A, et al. Effects of belimumab on renal outcomes, overall SLE control and biomarkers: Findings from a phase 3, randomized, placebo-controlled 104-week study in patients with active lupus nephritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(Suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/effects-of-belimumab-on-renal-outcomes-overall-sle-control-and-biomarkers-findings-from-a-phase-3-randomized-placebo-controlled-104-week-study-in-patients-with-active-lupus-nephritis> (Accessed: 8th April 2021).
107. Margiotta DPE, Basta F, Batani V, Afeltra A. Belimumab and low-doses of mycophenolate mofetil as induction therapy of class IV lupus nephritis: Case series and literature review. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):54. doi: 10.1186/s12882-018-0847-z
108. Dall'Era M, Cisternas MG, Smilek DE, Straub L, Houssiau FA, Cervera R, et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: Lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(5):1305-1313. doi: 10.1002/art.39026
109. Hassan SU, Md Yusof MY, Emery P, Dass S, Vital EM. Biologic sequencing in systemic lupus erythematosus: After secondary non-response to rituximab, switching to humanized anti-CD20 agent is more effective than belimumab. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:498. doi: 10.3389/fmed.2020.00498
110. Wise LM, Stohl W. The safety of belimumab for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(12):1133-1144. doi: 10.1080/14740338.2019.1685978
111. Wallace DJ, Navarra S, Petri MA, Gallacher A, Thomas M, Furie R, et al.; BLISS-52 and -76, and LBSL02 Study Groups. Safety profile of belimumab: Pooled data from placebo-controlled phase 2 and 3 studies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2013;22(2):144-154. doi: 10.1177/0961203312469259
112. Chatham WW, Wallace DJ, Stohl W, Latinis KM, Manzi S, McCune WJ, et al.; BLISS-76 Study Group. Effect of belimumab on vaccine antigen antibodies to influenza, pneumococcal, and tetanus vaccines in patients with systemic lupus erythematosus in the BLISS-76 trial. *J Rheumatol*. 2012;39(8):1632-1640. doi: 10.3899/jrheum.111587

113. Jacobi AM, Huang W, Wang T, Freimuth W, Sanz I, Furie R, et al. Effect of long-term belimumab treatment on B cells in systemic lupus erythematosus: Extension of a phase II, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):201-210. doi: 10.1002/art.27189
114. Stohl W, Hiepe F, Latinis KM, Thomas M, Scheinberg MA, Clarke A, et al.; BLISS-52 Study Group; BLISS-76 Study Group. Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement levels, and reduces select B cell populations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(7):2328-2337. doi: 10.1002/art.34400
115. Ramsköld D, Parodis I, Lakshminanth T, Sippl N, Khademi M, Chen Y, et al. B cell alterations during BAFF inhibition with belimumab in SLE. *EBioMedicine.* 2019;40:517-527. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.12.035
116. Jacobi AM, Odendahl M, Reiter K, Bruns A, Burmester GR, Radbruch A, et al. Correlation between circulating CD27^{high} plasma cells and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2003;48(5):1332-1342. doi: 10.1002/art.10949
117. Parodis I, Åkerström E, Sjöwall C, Sohrabian A, Jönsen A, Gomez A, et al. Autoantibody and cytokine profiles during treatment with belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3463. doi: 10.3390/ijms21103463
118. Amend A, Wickli N, Schäfer AL, Sprenger DTL, Manz RA, Voll RE, et al. Dual role of interleukin-10 in murine NZB/W F1 lupus. *Int J Mol Sci.* 2021;22(3):1347. doi: 10.3390/ijms22031347
119. Facciotti F, Larghi P, Bosotti R, Vasco C, Gagliani N, Cordiglieri C, et al. Evidence for a pathogenic role of extrafollicular, IL-10-producing CCR6⁺B helper T cells in systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117(13):7305-7316. doi: 10.1073/pnas.1917834117
120. Arkatkar T, Du SW, Jacobs HM, Dam EM, Hou B, Buckner JH, et al. B cell-derived IL-6 initiates spontaneous germinal center formation during systemic autoimmunity. *J Exp Med.* 2017;214(11):3207-3217. doi: 10.1084/jem.20170580
121. Kim SJ, Lee K, Diamond B. Follicular helper T cells in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol.* 2018;9:1793. doi: 10.3389/fimmu.2018.01793
122. Насонов ЕЛ, 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(4):452-461 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461
123. 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
124. Sjöstrand M, Johansson A, Aqrabi L, Olsson T, Wahren-Herlenius M, Espinosa A. The expression of BAFF is controlled by IRF transcription factors. *J Immunol.* 2016;196(1):91-96. doi: 10.4049/jimmunol.1501061
125. Regola F, Piantoni S, Lowin T, Archetti S, Reggia R, Kumar R, et al. Association between changes in BLYS levels and the composition of B and T cell compartments in patients with refractory systemic lupus erythematosus treated with belimumab. *Front Pharmacol.* 2019;10:433. doi: 10.3389/fphar.2019.00433
126. Doria A, Stohl W, Schwarting A, Okada M, Scheinberg M, van Vollenhoven R, et al. Efficacy and safety of subcutaneous belimumab in anti-double-stranded DNA-positive, hypocomplementemic patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(8):1256-1264. doi: 10.1002/art.40511
127. Maslen T, Bruce IN, D'Cruz D, Ianosev M, Bass DL, Wilkinson C, et al. Efficacy of belimumab in two serologically distinct high disease activity subgroups of patients with systemic lupus erythematosus: Post-hoc analysis of data from the phase III programme. *Lupus Sci Med.* 2021;8(1):e000459. doi: 10.1136/lupus-2020-000459
128. Petri M, Singh S, Tesfayone H, Malik A. Prevalence of flare and influence of demographic and serologic factors on flare risk in systemic lupus erythematosus: A prospective study. *J Rheumatol.* 2009;36(11):2476-2480. doi: 10.3899/jrheum.090019
129. Wise LM, Stohl W. Belimumab and rituximab in systemic lupus erythematosus: A tale of two B cell-targeting agents. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:303. doi: 10.3389/fmed.2020.00303
130. Ehrenstein MR, Wing C. The BAFFling effects of rituximab in lupus: Danger ahead? *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(6):367-372. doi: 10.1038/nrrheum.2016.18
131. Bela MM, Espinosa G, Cervera R. Next stop in the treatment of refractory systemic lupus erythematosus: B-cell targeted combined therapy. *Lupus.* 2021;30(1):134-140. doi: 10.1177/0961203320965707
132. Saito Y, Miyagawa Y, Onda K, Nakajima H, Sato B, Horiuchi Y, et al. B-cell-activating factor inhibits CD20-mediated and B-cell receptor-mediated apoptosis in human B cells. *Immunology.* 2008;125(4):570-590. doi: 10.1111/j.1365-2567.2008.02872.x
133. Bekar KW, Owen T, Dunn R, Ichikawa T, Wang W, Wang R, et al. Prolonged effects of short-term anti-CD20 B cell depletion therapy in murine systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2010;62(8):2443-2457. doi: 10.1002/art.27515
134. Lin W, Seshasayee D, Lee WP, Caplazi P, McVay S, Suto E, et al. Dual B cell immunotherapy is superior to individual anti-CD20 depletion or BAFF blockade in murine models of spontaneous or accelerated lupus. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(1):215-224. doi: 10.1002/art.38907
135. Carter LM, Isenberg DA, Ehrenstein MR. Elevated serum BAFF levels are associated with rising anti-double-stranded DNA antibody levels and disease flare following B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10):2672-2679. doi: 10.1002/art.38074
136. Kawabata D, Venkatesh J, Ramanujam M, Davidson A, Grimaldi CM, Diamond B. Enhanced selection of high affinity DNA-reactive B cells following cyclophosphamide treatment in mice. *PLoS One.* 2010;5(1):e8418. doi: 10.1371/journal.pone.0008418
137. Huang W, Quach TD, Dascalu C, Liu Z, Leung T, Byrne-Steele M, et al. Belimumab promotes negative selection of activated autoreactive B cells in systemic lupus erythematosus patients. *JCI Insight.* 2018;3(17):e122525. doi: 10.1172/jci.insight.122525
138. van Dam LS, Osmani Z, Kamerling SWA, Kraaij T, Bakker JA, Scherer HU, et al. A reverse translational study on the effect of rituximab, rituximab plus belimumab, or bortezomib on the humoral autoimmune response in SLE. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(10):2734-2745. doi: 10.1093/rheumatology/kez623
139. Kraaij T, Huizinga TW, Rabelink TJ, Teng YK. Belimumab after rituximab as maintenance therapy in lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(11):2122-2124. doi: 10.1093/rheumatology/keu369
140. Ludwig RJ, Vanhoorelbeke K, Leypoldt F, Kaya Z, Bieber K, McLachlan SM, et al. Mechanisms of autoantibody-induced pathology. *Front Immunol.* 2017;8:603. doi: 10.3389/fimmu.2017.00603
141. Manson JJ, Isenberg DA. The origin and pathogenic consequences of anti-dsDNA antibodies in systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol.* 2006;2(3):377-385. doi: 10.1586/1744666X.2.3.377
142. Matrat A, Veyseyre-Balter C, Trolliet P, Villar E, Djoud F, Bienvenu J, et al. Simultaneous detection of anti-C1q and anti-double stranded DNA autoantibodies in lupus nephritis: Predictive value for renal flares. *Lupus.* 2011;20(1):28-34. doi: 10.1177/0961203310379871
143. Thanei S, Vanhecke D, Trendelenburg M. Anti-C1q autoantibodies from systemic lupus erythematosus patients activate the complement system via both the classical and lectin pathways. *Clin Immunol.* 2015;160(2):180-187. doi: 10.1016/j.clim.2015.06.014
144. Lazarus MN, Turner-Stokes T, Chavele KM, Isenberg DA, Ehrenstein MR. B-cell numbers and phenotype at clinical relapse

- following rituximab therapy differ in SLE patients according to anti-dsDNA antibody levels. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(7):1208-1215. doi: 10.1093/rheumatology/ker526
145. Linnik MD, Hu JZ, Heilbrunn KR, Strand V, Hurley FL, Joh T; LJP 394 Investigator Consortium. Relationship between anti-double-stranded DNA antibodies and exacerbation of renal disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1129-1137. doi: 10.1002/art.20980
 146. Cambridge G, Stohl W, Leandro MJ, Migone TS, Hilbert DM, Edwards JC. Circulating levels of B lymphocyte stimulator in patients with rheumatoid arthritis following rituximab treatment: Relationships with B cell depletion, circulating antibodies, and clinical relapse. *Arthritis Rheum*. 2006;54(3):723-732. doi: 10.1002/art.21650
 147. Coremans IE, Spronk PE, Bootsma H, Daha MR, van der Voort EA, Kater L, et al. Changes in antibodies to C1q predict renal relapses in systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis*. 1995;26(4):595-601. doi: 10.1016/0272-6386(95)
 148. Tipton CM, Hom JR, Fucile CF, Rosenberg AF, Sanz I. Understanding B-cell activation and autoantibody repertoire selection in systemic lupus erythematosus: A B-cell immunomics approach. *Immunol Rev*. 2018;284(1):120-131. doi: 10.1111/imr.12660
 149. Cheng Q, Mumtaz IM, Khodadadi L, Radbruch A, Hoyer BF, Hiepe F. Autoantibodies from long-lived 'memory' plasma cells of NZB/W mice drive immune complex nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(12):2011-2017. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203455
 150. Vital EM, Dass S, Buch MH, Henshaw K, Pease CT, Martin MF, et al. B cell biomarkers of rituximab responses in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):3038-3047. doi: 10.1002/art.30466
 151. Simonetta F, Allali D, Roux-Lombard P, Chizzolini C. Successful treatment of refractory lupus nephritis by the sequential use of rituximab and belimumab. *Joint Bone Spine*. 2017;84(2):235-236. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.01.008
 152. Gonzalez-Echavarri C, Ugarte A, Ruiz-Irastorza G. Rituximab-refractory lupus nephritis successfully treated with belimumab. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(2):355-356.
 153. Gualtierotti R, Borghi MO, Gerosa M, Schioppo T, Larghi P, Geginat J, et al. Successful sequential therapy with rituximab and belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: A case series. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(4):643-647.
 154. Kraaij T, Kamerling SWA, de Rooij ENM, van Daele PLA, Bredewold OW, Bakker JA, et al. The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2018;91:45-54. doi: 10.1016/j.jaut.2018.03.003
 155. Kraaij T, Arends EJ, van Dam LS, Kamerling SWA, van Daele PLA, Bredewold OW, et al. Long-term effects of combined B-cell immunomodulation with rituximab and belimumab in severe, refractory systemic lupus erythematosus: 2-year results. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 Jun 27;gfaa117. doi: 10.1093/ndt/gfaa117
 156. Petricca L, Gigante MR, Paglionico A, Costanzi S, Vischini G, Di Mario C, et al. Rituximab followed by belimumab controls severe lupus nephritis and bullous pemphigoid in systemic lupus erythematosus refractory to several combination therapies. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:553075. doi: 10.3389/fmed.2020.553075
 157. Shipa M, Embleton-Thirsk A, Parvaz M, Santos Ribeiro L, Muller P, Chowdhury K, et al. Belimumab after rituximab significantly reduced IgG anti-dsDNA antibody levels and prolonged time to severe flare in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:74. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.553
 158. Atisha-Fregoso Y, Malkiel S, Harris KM, Byron M, Ding L, Kanaparthi S, et al. Phase II randomized trial of rituximab plus cyclophosphamide followed by belimumab for the treatment of lupus nephritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(1):121-131. doi: 10.1002/art.41466
 159. Меснянкина АА, Соловьев СК, Александрова ЕН, Алексанкин АП, Асеева ЕА, Насонов ЕЛ. Двойная терапия генно-инженерными биологическими препаратами у пациен- тов с системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):281-309. [Mesnyankina AA, Solovyev SK, Aleksandrova EN, Aleksankin AP, Aseeva EA, Nasonov EL. Dual therapy with genetically engineered biological drugs in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):281-309 (In Russ.)].
 160. Меснянкина АА, Соловьев СК, Асеева ЕА, Насонов ЕЛ. Эффективность генно-инженерной биологической терапии и особенности гуморального иммунитета у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):302-309. [Mesnyankina AA, Solovyev SK, Aseeva EA, Nasonov EL. Efficiency of genetically engineered biological therapy and features of humoral immunity in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):302-309 (In Russ.)].
 161. Mesnyankina A, Solovyev S, Aseeva E, Nikishina N. A rituximab and belimumab combination therapy in SLE patients. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1491. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular
 162. Gomez Mendez LM, Cascino MD, Garg J, Katsumoto TR, Brakeman P, Dall'Era M, et al. Peripheral blood B cell depletion after rituximab and complete response in lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(10):1502-1509. doi: 10.2215/CJN.01070118
 163. Tipton CM, Fucile CF, Darce J, Chida A, Ichikawa T, Gregoretti I, et al. Diversity, cellular origin and autoreactivity of antibody-secreting cell population expansions in acute systemic lupus erythematosus. *Nat Immunol*. 2015;16(7):755-765. doi: 10.1038/ni.3175
 164. 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
 165. Jones A, Muller P, Dore CJ, Ikeji F, Caverly E, Chowdhury K, et al. Belimumab after B cell depletion therapy in patients with systemic lupus erythematosus (BEAT Lupus) protocol: A prospective multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, 52-week phase II clinical trial. *BMJ Open*. 2019;9(12):e032569. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032569
 166. Teng YKO, Bruce IN, Diamond B, Furie RA, van Vollenhoven RF, Gordon D, et al. Phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, 104-week study of subcutaneous belimumab administered in combination with rituximab in adults with systemic lupus erythematosus (SLE): BLISS-BELIEVE study protocol. *BMJ Open*. 2019;9(3):e025687. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025687
 167. Mariette X, Seror R, Quartuccio L, Baron G, Salvin S, Fabris M, et al. Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren's syndrome: Results of the BELISS open-label phase II study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):526-531. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203991
 168. De Vita S, Quartuccio L, Seror R, Salvin S, Ravaud P, Fabris M, et al. Efficacy and safety of belimumab given for 12 months in primary Sjögren's syndrome: The BELISS open-label phase II study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(12):2249-2256. doi: 10.1093/rheumatology/kev257
 169. Quartuccio L, Salvin S, Corazza L, Gandolfo S, Fabris M, De Vita S. Efficacy of belimumab and targeting of rheumatoid factor-positive B-cell expansion in Sjögren's syndrome: Follow-up after the end of the phase II open-label BELISS study. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(2):311-314.
 170. Mariette X, Baldini C, Barone F, Bootsma H, Clark K, et al. Safety and efficacy of subcutaneous belimumab and intravenous rituximab combination in patients with primary Sjögren's syndrome: A phase 2, randomised, placebo-controlled 68-week study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(Suppl 1):78.
 171. Álvarez-Rivas N, Sang-Park H, Díaz Del Campo P, Fernández-Castro M, Corominas H, Andreu JL, et al. Efficacy of belimumab in primary Sjögren's syndrome: A systematic review. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021;17(3):170-174. doi: 10.1016/j.reuma.2020.03.003

172. Jayne D, Blockmans D, Luqmani R, Moiseev S, Ji B, Green Y, Hall L, et al.; BREVAS Study Collaborators. Efficacy and safety of belimumab and azathioprine for maintenance of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A randomized controlled study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(6):952-963. doi: 10.1002/art.40802
173. McClure M, Gopaluni S, Wason J, Rosen AN, Henderson R, Salama A, et al. A randomised, double-blind, controlled, mechanistic study of rituximab and belimumab combination therapy in PR3 ANCA-associated vasculitis (COMBIVAS): Study protocol. *Rheumatology*. 2019;58(Suppl 2). doi: 10.1093/rheumatology/kez063.046
174. Stohl W, Merrill JT, McKay JD, Lisse JR, Zhong ZJ, Freimuth WW, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with rheumatoid arthritis: A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *J Rheumatol*. 2013;40(5):579-589. doi: 10.3899/jrheum.120886
175. Hewett K, Sanders DB, Grove RA, Broderick CL, Rudo TJ, Bassiri A, et al.; BEL115123 Study Group. Randomized study of adjunctive belimumab in participants with generalized myasthenia gravis. *Neurology*. 2018;90(16):e1425-e1434. doi: 10.1212/WNL.0000000000005323
176. Mahévas M, Azzaoui I, Crickx E, Canoui-Poitrine F, Gobert D, Languille L, et al. Efficacy, safety and immunological profile of combining rituximab with belimumab for adults with persistent or chronic immune thrombocytopenia: Results from a prospective phase 2b trial. *Haematologica*. 2020 Aug 13. doi: 10.3324/haematol.2020.259481
177. Saadoun D, Ghembaza A, Riviere S, Mekinian A, Boutemy J, Leroux G, et al. Rituximab plus belimumab in non-infectious refractory cryoglobulinemia vasculitis: A pilot study. *J Autoimmun*. 2021;116:102577. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102577
178. Yazici A, Yazirli B, Erkan D. Belimumab in primary antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2017;26(10):1123-1124. doi: 10.1177/0961203316682102
179. Klemm P, Müller-Ladner U, Tarner IH, Lange U, Hudowenz O. Belimumab reduces antiphospholipid antibodies in primary triple-positive antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2020;19(8):102594. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102594
180. Barrett C, Willcocks LC, Jones RB, Tarzi RM, Henderson RB, Cai G, et al. Effect of belimumab on proteinuria and anti-phospholipase A2 receptor autoantibody in primary membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(4):599-606. doi: 10.1093/ndt/gfz086
181. Banham GD, Flint SM, Torpey N, Lyons PA, Shanahan DN, Gibson A, et al. Belimumab in kidney transplantation: an experimental medicine, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet*. 2018;391(10140):2619-2630. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30984-X
182. Бекетова ТВ, Волков МЮ, Никонорова НО, Новоселова ТМ. Опыт эффективного применения комбинированной анти-В-клеточной терапии ритуксимабом и белимумабом при рефрактерном гранулематозе с полиангиитом (Вегенера) с тяжелым поражением легких. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):104-109. [Beketova TV, Volkov MYu, Nikonorova NO, Novoselova TM. Experience with effective combined anti-B-cell therapy with rituximab and belimumab for refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) with severe lung damage. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):104-109 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-104-109
183. Насонов ЕЛ (ред.). Системная красная волчанка. Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2019:113-114. [Nasonov EL (ed.). Systemic lupus erythematosus. Russian clinical guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2019: 113-114 (In Russ.)].
184. Mok CC, Hamijoyo L, Kasitanon N, Chen DY, Sheng Chen S, et al. The Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology consensus statements on the management of systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2021. doi: 10.1016/S2665-c99913(21)00009-6

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

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

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

Деплеция В-клеток при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19)

Е.Л. Насонов^{1,2}, А.С. Авдеева¹

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

У пациентов с иммуновоспалительными (аутоиммунными) ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) существует ряд факторов (пожилой возраст, неконтролируемое воспаление, исходно необратимое повреждение внутренних органов, коморбидная патология, генетические и другие факторы), которые потенциально могут приводить к увеличению «чувствительности» к SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) и сопутствующим вирусным и бактериальным инфекциям, нарастанию риска тяжелого течения COVID-19 (coronavirus disease 2019), снижению эффективности терапии как ИВРЗ, так и COVID-19. Важное направление фармакотерапии ИВРЗ и других аутоиммунных заболеваний связано с использованием анти-В-клеточных препаратов, в первую очередь ритуксимаба (РТМ), представляющего собой химерные (мышь/человек) моноклональные антитела (мАТ) к CD20 антигену В-клеток. В настоящее время в России широко применяется биоаналог РТМ – ацеллбия (БИОКАД), – не уступающий РТМ по эффективности и безопасности. Рассмотрены проблемы анти-В-клеточной терапии в период пандемии COVID-19 в отношении риска инфицирования, тяжелого течения и недостаточной эффективности вакцинации против SARS-CoV-2. Согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России, необходима более строгая оценка показаний к проведению индукционной и поддерживающей терапии РТМ и гармонизации сроков введения препарата и вакцинации.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания, COVID-19, ритуксимаб

Для цитирования: Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Деплеция В-клеток при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):384–393.

B CELL DEPLETION IN IMMUNE-MEDIATED RHEUMATIC DISEASES AND CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19)

Evgeny L. Nasonov^{1,2}, Anastasia S. Avdeeva¹

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@irramn.ru

Contacts: Evgeny Nasonov, nasonov@irramn.ru

Поступила 16.06.2021
Принята 02.07.2021

In patients with immune-mediated (autoimmune) rheumatic diseases (IMIRD), there are a number of factors (advanced age, uncontrolled inflammation, initially irreversible damage to internal organs, comorbid pathology, genetic and other factors) that can potentially lead to an increase in “sensitivity” to SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) and concomitant viral and bacterial infections, an increase in the risk of a severe course of COVID-19 (coronavirus disease 2019), a decrease in the effectiveness of therapy for both IMIRDs and COVID-19. An important area of pharmacotherapy for IMIRDs and other autoimmune diseases is associated with the use of anti-B-cell drugs, primarily rituximab (RTX), which is a chimeric (mouse/human) monoclonal antibody (mAb) to the CD20 antigen of B cells. At present, in Russia, the RTM biosimilar, acellbia (BIOCAD), is widely used, which is not inferior to RTX in terms of efficiency and safety. The problems of anti-B-cell therapy during the COVID-19 pandemic in relation to the risk of infection, severe course and insufficient effectiveness of vaccination against SARS-CoV-2 are considered. According to the recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia, a more rigorous assessment of indications for induction and maintenance therapy of RTX therapy and harmonization of the timing of drug administration and vaccination is required.

Key words: immune-mediated rheumatic diseases, COVID-19, rituximab

For citation: Nasonov EL, Avdeeva AS. B cell depletion in immunoinflammatory rheumatic diseases and coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):384–393 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-384-393

В контексте иммуновоспалительных (аутоиммунных) ревматических заболеваний (ИВРЗ) проблема коронавирусной болезни 2019 (coronavirus disease, COVID-19), этиологически связанной с вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), представляет большой интерес в силу ряда обстоятельств [1]. У пациентов с ИВРЗ существует ряд факторов (пожилой возраст, неконтролируемое воспаление, исходно необратимое повреждение внутренних органов, коморбидная патология,

генетические и другие факторы), которые потенциально могут приводить к увеличению «чувствительности» к SARS-CoV-2 (и сопутствующим вирусным и бактериальным инфекциям), нарастанию риска тяжелого течения COVID-19, снижению эффективности терапии как ИВРЗ, так и COVID-19 [2]. Лечение противовоспалительными препаратами, применяющимися при ИВРЗ, с одной стороны, может способствовать персистенции и генерализации вирусной инфекции, тем самым утяжеляя течение COVID-19; с другой

стороны, их иммуномодулирующая активность позволяет контролировать интенсивность вирус-индуцированного воспаления [3, 4].

Среди широкого круга проблем иммунопатологии и фармакотерапии ИВРЗ и COVID-19 особое внимание привлекает изучение В-клеточного иммунитета [5, 6]. Напомним, что В-клетки, выступая в роли антиген-презентирующих клеток, осуществляют связь между врожденным и приобретенным иммунитетом, включая развитие антиген-специфического иммунного ответа, «иммунологической памяти», синтез широкого спектра цитокинов, регулирующих (стимулирующих или подавляющих) иммунный ответ и воспаление [7–9]. Гиперпродукция «патогенных» аутоантител, являющаяся наиболее характерным проявлением аутоиммунной патологии, приводит к развитию иммунокомплексного воспаления и цитопатическому повреждению клеток-мишеней [10]. Важное направление фармакотерапии ИВРЗ и других аутоиммунных заболеваний связано с использованием анти-В-клеточных препаратов, в первую очередь ритуксимаба (РТМ), представляющего собой химерные (мышь/человек) моноклональные антитела (мАТ) к CD20 антигену В-клеток [11–13] (табл. 1).

В настоящее время в России широко применяется биоаналог РТМ – ацеллбия (БИОКАД), – не уступающий РТМ

по эффективности и безопасности [32]. Независимо от типа аутоиммунной патологии введение РТМ приводит к деплеции В-клеток, выраженность которой коррелирует с эффективностью терапии. В последующем уровень В-клеток восстанавливается в течение 6–10 месяцев, скорость репопуляции этих клеток существенно варьирует у различных пациентов и при различных аутоиммунных заболеваниях. Наряду с деплецией В-клеток, РТМ оказывает прямое или опосредованное действие на Т-клеточный иммунный ответ (снижение содержания CD4+ и CD8+ Т-клеток в периферической крови), степень подавления которого также ассоциируется с эффективностью терапии [33]. Показания к назначению РТМ при ИВРЗ суммированы в таблице 2.

Иммунный ответ против SARS-CoV-2 (как и других вирусных и бактериальных инфекций) связан с активацией гуморального (синтез нейтрализующих анти-SARS-CoV-2 антител) и клеточного иммунитетов [43–45], которые обеспечивают защиту против инфицирования и выздоровление пациентов с COVID-19 [43, 46–48]. При вакцинации приматов вирусом SARS-CoV-2 синтез анти-SARS-CoV-2 антител предотвращает развитие тяжелой инфекции [49–51]. Продемонстрирована эффективность мАТ к SARS-CoV-2, особенно у пациентов с COVID-19 с субоптимальным синтезом антител [52], и корреляция между уровнем нейтрализующих анти-SARS-CoV-2

Таблица 1. Иммуновоспалительные заболевания, при которых продемонстрирована эффективность ритуксимаба

Заболевание	Аутоантиген	Аутоантитела	Ритуксимаб
Ревматоидный артрит	Посттрансляционно модифицированные белки (цитрулинование, карбомилирование и др.), IgG (гликозилирование)	Антитела к РТМ белкам (АЦЦП и др.), ревматоидные факторы	Эффективен (официальная регистрация) [14]
Системная красная волчанка	Нуклеиновые кислоты и др.	АНА, анти-дс-ДНК, анти-Sm, анти-Ro, анти-La и др.	Эффективен (не зарегистрирован) [15, 16]
Гранулематоз с полиангиитом	Протеиназа-3	АНЦА (анти-PR-3)	Эффективен (официальная регистрация) [17]
Микроскопический полиангиит	Миелопероксидаза	АНЦА (анти-MPO)	Эффективен (официальная регистрация) [17]
Синдром Шегрена	SSA (Ro), SSB (La)	Анти-SSA (Ro)/SSB (La) антитела и др.	Данные противоречивы [18]
Системная склеродермия	Центромерные белки Топоизомераза I Топоизомераза II	Анти-центромера Анти-Scl-70	Эффективен (не зарегистрирован) [19, 20]
Дерматомиозит/полимиозит	Аминоацилсисстетазы tРНК	Анти-Jo-1, PL-7 и др.	Эффективен (не зарегистрирован) [21]
Вульгарная пузырчатка	Десмоглеин 1 и 3	Анти-ДСГ	Эффективен (официальная регистрация) [22]
Буллезная пузырчатка	BP180 и 230	Анти-BP180/230	Эффективен (официальная регистрация) [22]
Миастения гравис	Рецептора ацетилхолина, мышечно-специфическая киназа	Анти-АЦХ, анти-МСК	Эффективен (не зарегистрирован) [23]
Иммунная тромбоцитопения	Тромбоцитарный гликопротеин IIb/IIIa, GPIb-IX-V	Анти-гликопротеин IIb/IIIa, анти-GPIb-IX-V	Эффективен (не зарегистрирован) [24]
Болезнь Грейвса	Рецептор тиреоид-стимулирующего гормона	Анти-РТСГ	Данные противоречивы [25]
Рассеянный склероз	Не известно	Нет данных	Эффективен (не зарегистрирован) [26]
Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия	Контактин-1 Неофасцин-155/140/186	Анти-контактин-1 Анти-неофасцин-155/140/186	Эффективен (не зарегистрирован) [27]
Заболевание, связанное с антителами к базальной мембране клубочков почек	Коллаген типа IV	Анти-БМКП	Данные противоречивы [28]
Заболевания почек	Нет данных	Нет данных	Эффективен (не зарегистрирован) [29–31]

Примечание: РТМ – посттрансляционно модифицированный; АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; PR-3 – протеиназа-3; МПО – миелопероксидаза; ДСГ – десмоглеин; АЦХ – ацетилхолин; МСК – мышечно-специфическая киназа; РТСГ – рецептор тиреоид-стимулирующего гормона; БМКП – базальная мембрана клубочков почек

Таблица 2. Показания к применению ритуксимаба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Ревматоидный артрит [12–14]	АНЦА-СВ [12, 17, 34]	Системная красная волчанка [12, 35, 36]	Синдром Шегрена [12, 37–39]	Идиопатические воспалительные миопатии [12, 37, 40, 41]	Системная склеродермия [12, 37, 42]
<p>Возможно назначение в качестве «первого» ГИБП у высоко серопозитивных по АЦЦП и IgM РФ</p> <p>Другие показания для назначения в качестве «первого» ГИБП:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Лимфомы в анамнезе; • Латентный туберкулез (особенно при наличии противопоказаний для химиопрофилактики); • Демиелинизирующие заболевания в анамнезе; • Злокачественные новообразования в предыдущие 5 лет; • Синдром Фелти; • Ревматоидный васкулит; • У пациентов с неэффективностью ингибиторов ФНО-α назначение РТМ целесообразней, чем «переключение» на другой ингибитор ФНО-α. 	<ul style="list-style-type: none"> • Индукция ремиссии у впервые заболевших пациентов, у которых применение ЦФ нежелательно (относительные противопоказания): <ul style="list-style-type: none"> – опухоли мочевого пузыря в анамнезе; – пременопауза; – НЛР и непереносимость в анамнезе; – высокий риск инфекционных осложнений (?); – носительство гепатита С (?); • Индукция ремиссии при неэффективности ЦФ (3–6 мес.) или обострение на фоне ЦФ; • Поддержание ремиссии (неэффективность или плохая переносимость АЗА, МТ, МФМ). 	<ul style="list-style-type: none"> • При сохранении высокой активности, несмотря на применение стандартных методов лечения (ГХ и по крайней мере 2 иммуносупрессивных препарата, включая МТ, АЗА, МФМ, ЦФ), или при ГК-зависимости (обычно доза ГК >10 мг/день в зависимости от коморбидности и НЛР): <ul style="list-style-type: none"> – при поражении почек и ЦНС предпочтительней назначать РТМ (при отсутствии поражения почек и ЦНС – БЛМ); • При АФС у пациентов с СКВ: аутоиммунная тромбоцитопения (<25000 мм³), несмотря на стандартную терапию и катастрофический АФС. 	<ul style="list-style-type: none"> • Сухой кератоконъюнктивит: при неэффективности стандартной терапии; • Ксеростомия: при неэффективности стандартной терапии; • Системные проявления: КриоВ, артрит, ИЗЛ, периферическая нейропатия (особенно мононеврит), лимфома, рефрактерность к ГК и другим иммуносупрессивным препаратам. 	<ul style="list-style-type: none"> • У пациентов с ИЗЛ при неэффективности стандартной терапии (ПРЕД 0,75–1 мг/кг/день, ЦФ 1 г/м ежемесячно или 1–2 г/день п/о, или ЦсА 3–5 мг/кг/день, или Такролимус 0,075 мг/кг/день) в течение 6 мес. и ЦФ в течение последующих 6 мес.; • У пациентов без ИЗЛ при неэффективности стандартной терапии (ПРЕД 0,75–1 мг/кг/день, АЗА 2 мг/кг/день или МТ 15–25 мг/нед. (+фолиевая кислота) при наличии счета ММТ-8 <125 и не менее 2 показателей CSM и обнаружении антисинтетазных антител (анти-Jo1, анти-Mi-2 и др.). 	<ul style="list-style-type: none"> • Артрит (при неэффективности предшествующей терапии МТ, ГК и ГХ); • ИЗЛ при неэффективности предшествующей терапии МФМ и ЦФ; • Кальциноз

Примечание: АНЦА-СВ – системные васкулиты, связанные с синтезом антинейтрофильных цитоплазматических антител; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; РФ – ревматоидный фактор; ФНО- α – фактор некроза опухоли α ; РТМ – ритуксимаб; ЦФ – циклофосфамид; НЛР – нежелательная лекарственная реакция; АЗА – азатиоприн; МТ – метотрексат; МФМ – микофенолата мофетил; ГХ – гидроксихлорохин; ГК – глюкокортикоиды; ЦНС – центральная нервная система; БЛМ – белимумаб; СКВ – системная красная волчанка; АФС – антифосфолипидный синдром; КриоВ – криоглобулинемический васкулит; ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; ПРЕД – преднизолон; п/о – перорально; ЦсА – циклоспорин А; ММТ – Manual Muscle Testing; CST – Core Set Measures

антител и снижением риска тяжелого течения COVID-19 после вакцинации против SARS-CoV-2 [53, 54]. Отмечена связь между сероконверсией нейтрализующих анти-SARS-CoV-2 антител и снижением вирусной нагрузки у пациентов с неосложненным течением COVID-19 [54], хотя выраженное увеличение концентрации анти-SARS-CoV-2 антител ассоциируется с тяжелым течением заболевания [55–57]. Кроме того, МАТ к SARS-CoV-2 контролируют развитие инфекции в ранний период COVID-19, но не эффективны в поздней стадии заболевания [58, 59]. Примечательно, что при COVID-19 снижение уровня CD4+ клеток и В-клеток ассоциируется с тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом [60, 61]. В то же время данные об относительно мягком течении COVID-19 у пациентов с агаммаглобулинемией, в отличие от тяжелого течения инфекции у пациентов с общим переменным иммунодефицитом, свидетельствуют о том, что в некоторых случаях тяжесть COVID-19 может не зависеть от синтеза анти-SARS-CoV-2 антител [62]. Предполагается, что Т-клеточный иммунный ответ имеет не менее важное значение в выздоровлении у пациентов с COVID-19, чем синтез анти-SARS-CoV-2 антител [63].

Влияние терапии РТМ на течение и исходы COVID-19

Хотя по данным метаанализов контролируемых исследований связи между развитием инфекций и применением РТМ у пациентов с ИВРЗ не отмечено [64–66], материалы длительных наблюдательных исследований свидетельствуют о более высокой частоте инфекционных

осложнений у пациентов с ревматоидным артритом (РА), получающих лечение РТМ, чем у пациентов с РА, получающих лечение другими генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [67, 68].

Данные литературы свидетельствуют о том, что деплеция В-клеток с использованием РТМ и других анти-В-клеточных препаратов у пациентов с ИВРЗ, заболевших COVID-19, в большинстве случаев ассоциируется с повышенной предрасположенностью к инфекции SARS-CoV-2 и тяжелому течению COVID-19 [69–87] (табл. 3). Сходные данные получены у пациентов с рассеянным склерозом [88–96] и пузырчаткой [97, 98]. У пациентов с ИВРЗ, леченных РТМ, могут наблюдаться атипичное течение COVID-19, характеризующееся длительной бессимптомной фазой на фоне отсутствия или замедления синтеза анти-SARS-CoV-2 антител [76, 99–103] и рецидивирование инфекции SARS-CoV-2 [104]. У пациентов, получающих лечение РТМ, синтез анти-SARS-CoV-2 антител и исчезновение SARS-CoV-2 по данным молекулярного тестирования ассоциируется с восстановлением содержания В-клеток в периферической крови [105]. Примечательно, что развитие тяжелого COVID-19 коррелирует со снижением числа IgM В-клеток «памяти», которые экспрессируют CD20, чувствительные к РТМ-индуцированной деплеции [61].

Проблемы вакцинации

В период пандемии COVID-19 у пациентов с ИВРЗ существенно возрастает потребность в вакцинации не только против SARS-CoV-2, но и против других инфекций (грипп,

Таблица 3. Исходы у пациентов с ИВРЗ, получавших лечение РТМ

Авторы	Тип исследования/ заболевания (n)	Исходы	Выводы
Strangfeld A. et al. [71]	Серия клинических наблюдений (C19-GRA) Ревматические заболевания (n=3729): • РА – 1394 • СКВ – 391 • СВ – 326 • Другие СЗСТ – 533 • ПсА – 440 • СпА – 431 • Другие – 98	Летальность: • РТМ – 42/192 (ОШ=4,04) • ГК>10 мг/сут. – 49/226 (ОШ=169) • СУЛЬФ – 33/144 (ОШ=3,6) • Ингибиторы ФНО-α – 30/803 (ОШ=0,85) • тБПВП – 15/145 (ОШ=1,60) • АБЦ – 9/81 (ОШ=1,20) • Ингибиторы ИЛ-6 – 5/90 (ОШ=0,83) • Иммунодепрессанты – 38/276 (ОШ=2,22)	РТМ, СУЛЬФ и иммунодепрессанты следует назначать с осторожностью
FAI2R/SFR/SNFMI/SOFREMIR/CR/IMIDIATE Consortium [72]	Когортное исследование Ревматические заболевания (n=694)	Тяжелое течение COVID-19: • РТМ – 11/34 (ОШ=4,21; p=0,003) • ГК – 51/216 (ОШ=1,97; p=0,024) • МФМ – 3/26 (ОШ=6,60; p=0,014)	Лечение РТМ, ГК и МФМ ассоциируется с тяжелым течением COVID-19
Avouac J. et al. [73]	Когортное исследование (French RMD COVID-19) Ревматические заболевания (n=1090) РТМ (n=63): • РА – 31 • АНЦА-СВ – 11 • ССД – 7 • СШ – 4 • Другие – 20	Течение COVID-19 (РТМ против контроля): • Мягкое течение – 33% против 63%; • Умеренное течение – 32% против 26% (p=0,026); • Тяжелое течение – 35% против 11% (p=0,0006) • Длительность госпитализации – 13,7 против 9 дней (p=0,0024) • Летальность – 21% против 7% (p=0,53) ОШ=4,04 (1,35–12,04) против 1,32 (0,55–3,19)	Лечение РТМ ассоциируется с более тяжелым течением COVID-19
Loarce-Martos J. et al. [69]	Ревматические заболевания (n=76) • РА – 5 • СКВ – 2 • СВ – 3 • СШ – 2	• Частота инфекции SARS-CoV-2 – 13/76 (17,1%) • Тяжелое течение, потребовавшее госпитализации, – 8 (61,5%) • Двухсторонняя пневмония с дыхательной недостаточностью – 7 (53,8%) • ОРДС – 5 (62,5%) • Летальность – 3 (23,1%)	Лечение РТМ ассоциируется с неблагоприятными исходами у пациентов с ИВРЗ, заболевшими COVID-19
Bachiller-Corral J. et al. [84]	Ретроспективное, одноцентровое ИВРЗ (n=2351): • РА – 1708 • СпА – 862 • ПсА – 515 • СКВ – 254 • СШ – 175 • СВ – 165 • ИВМ – 88 • РПМ – 474 • Другие – 351	Ритуксимаб: • Госпитализация – 9,72%; ОШ=12,88 Ингибиторы ФНО-α: • Госпитализация – 0,66%; ОШ=0,88 Абатацепт: • Госпитализация – 2,50%; ОШ=3,31 Ингибиторы JAK: • Госпитализация – 5,55%; ОШ=7,36	У пациентов с ИВРЗ, в первую очередь получавших лечение РТМ, отмечается увеличение риска тяжелой пневмонии на фоне SARS-CoV-2
Sparks J.A. et al. [75]	Серия клинических наблюдений (C19-GRA) РА (n=2869)	Ритуксимаб (n=364): • Госпитализация – 5,5%; ОШ=4,53 (p<0,01) • Госпитализация с кислородной поддержкой или ИВЛ – 22%; ОШ=2,87 (p<0,01) • Летальность – 14,8%; ОШ=4,57 (p<0,01) Абатацепт (n=237): • Госпитализация – 5,1%; ОШ=1,18 (p=0,47) • Госпитализация с кислородной поддержкой или ИВЛ – 11%; ОШ=1,12 (p<0,01) • Летальность – 7,6%; ОШ=1,46 (p=0,30) Ингибиторы ИЛ-6: • Госпитализация – 4,1%; ОШ=0,84 (p=0,45) • Госпитализация с кислородной поддержкой или ИВЛ – 7,6%; ОШ=0,72 (p=0,20) • Летальность – 2,8%; ОШ=1,1 (p=0,77) Ингибиторы JAK: • Госпитализация – 5,0%; ОШ=2,40 (p<0,0) • Госпитализация с кислородной поддержкой или ИВЛ – 15,3%; ОШ=1,55 (p=0,01) • Летальность – 7,1%; ОШ=2,04 (p<0,01) Ингибиторы ФНО-α (референс): • Госпитализация – 4,6% • Госпитализация с кислородной поддержкой или ИВЛ – 7,4% • Летальность – 2,6%	

Примечание: РА – ревматоидный артрит; СКВ – системная красная волчанка; СВ – системные васкулиты; СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани; ПсА – псориатический артрит; СпА – спондилоартрит; РТМ – ритуксимаб; ОШ – отношение шансов; ГК – глюкокортикоиды; СУЛЬФ – сульфасалазин; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; тБПВП – традиционные базисные противовоспалительные препараты; АБЦ – абатацепт; ИЛ-6 – интерлейкин-6; МФМ – микрофенолата мофетил; АНЦА-СВ – системные васкулиты, связанные с синтезом анти-нейтрофильных цитоплазматических антител; ССД – системная склеродермия; СШ – синдром Шегрена; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; ИВМ – идиопатическая воспалительная миопатия; РПМ – ревматическая полимиалгия; JAK – Янус-киназа; ИВЛ – искусственная вентиляция легких

пневмококк и др.), развитие которых приводит к увеличению летальности у пациентов с COVID-19 [106]. В частности, вакцинация против гриппа ассоциируется со снижением частоты положительных результатов ПЦР-теста на SARS-CoV-2, потребности в госпитализации, искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и времени пребывания в стационаре у пациентов с COVID-19 [107]. В предыдущих исследованиях было показано, что у пациентов с ИВРЗ при иммунизации белковыми вакцинами наблюдается адекватный синтез протективных антител [108, 109], но лечение РТМ ассоциируется со снижением эффективности гриппозной [110, 111] и пневмококковой [111–113] вакцин.

Данные, касающиеся вакцинации против SARS-CoV-2 пациентов с ИВРЗ, пока не многочисленны. Вакцины на основе липосомной платформы информационной РНК (иРНК), которые широко применяются во многих странах мира, не зарегистрированы в России, где представлены три вакцины с другими механизмами действия: комбинированная векторная – «Спутник-V» (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи») [114–117], пептидная – «ЭпиВакКорона» (ГНЦ ВБ «Вектор»), цельновирионная – «КовиВак» (ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова). Данные, касающиеся иммуногенности вакцин против SARS-CoV-2 у пациентов с ИВРЗ, относятся в первую очередь липосомных иРНК-вакцин, а полученные результаты противоречивы [118, 119]. Имеются данные как об удовлетворительной иммуногенности вакцин против SARS-CoV-2 у пациентов с ИВРЗ [120–123], так об отсутствии (и задержке) синтеза нейтрализующих анти-SARS-CoV-2 по сравнению с контролем (вакцина BNT161b2) [124]. По данным D. Simon и соавт. [124], снижение синтеза нейтрализующих анти-SARS-CoV-2 антител имело место у каждого 10-го пациента (9,5%), страдающего ИВРЗ, и только у каждого 100-го (0,5%) в группе контроля. По данным другого исследования, лечение метотрексатом (МТ) ассоциировалось с неадекватным эффектом вакцинации (у 62,2% пациентов) и отсутствием вирус-специфической активации CD8+ Т-клеток [125], что соответствует данным о способности МТ блокировать активацию плазмбластов и «переключенных» В-клеток памяти при иммунизации пневмококковой вакциной [126]. У пациентов, получающих РТМ, отмечается подавление синтеза анти-SARS-CoV-2 антител к spike (S) белку и рецептор-связывающему домену при иммунизации иРНК-вакциной (BNT161b2) [127–129], но сохраняется Т-клеточный иммунный ответ (синтез интерферона γ) на пептиды SARS-CoV-2 *in vitro* [127]. Однако по данным других исследований, деплеция В-клеток на фоне терапии РТМ может приводить к ингибированию вирус-специфического CD8+ Т-клеточного иммунного ответа [130, 131] и вызывать деплецию CD20+ терминально дифференцированной субпопуляции Т-клеток, обладающих иммунорегуляторной и провоспалительной активностью [132]. Совсем недавно было установлено, что у пациентов с ИВРЗ имеет место трехкратное снижение титров IgG анти-SARS-CoV-2 антител

($p=0,009$) и их нейтрализующей способности ($p<0,0001$) по сравнению с контролем [128], наиболее выраженное у пациентов, получавших РТМ (в 36 раз) и высокие дозы глюкокортикоидов (ГК) (в 10 раз). Иммунный ответ против SARS-CoV-2 постепенно восстанавливался через 6 месяцев после инфузии РТМ и полностью нормализовался к 9-му месяцу. Ингибиторы Янус-киназы (JAK) и МТ также статистически значимо снижали синтез анти-SARS-CoV-2 антител.

Один из механизмов, определяющих риск инфекционных осложнений, связан с развитием гипогаммаглобулинемии [133–136]. В этой связи представляет интерес изучение применения внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) у пациентов с ИВРЗ, получающих лечение РТМ, заболевших COVID-19 [137]. Напомним, что ВВИГ обладает широким спектром иммуномодулирующих, противовирусных и антибактериальных эффектов, благодаря чему широко применяется при лечении ИВРЗ, сепсисе [138], а также при COVID-19 [139–141]. Примечательно, что в некоторых препаратах ВВИГ обнаружены антитела, перекрестно реагирующие с SARS-CoV-2 [142]. Полагают, что плазма выздоровевших больных COVID-19 оказывает позитивный эффект не только за счёт содержания антивиральных нейтрализующих антител, но и вследствие иммуномодулирующих эффектов, сходных с таковыми у ВВИГ [143]. Вероятно, в период пандемии COVID-19 для поддерживающей терапии целесообразно использовать редуцированную дозу РТМ (2 инфузии по 500 мг), на фоне которой реже наблюдается развитие гипогаммаглобулинемии и тяжёлых инфекционных осложнений [144, 145].

Тактика применения РТМ и вакцинации при ИВРЗ в период пандемии COVID-19 представлена в недавно опубликованных рекомендациях Ассоциации ревматологов России [146], суть которых заключается в необходимости более строгой оценке показаний к проведению индукционной и поддерживающей терапии (см. табл. 2) и гармонизации сроков введения препарата и вакцинации (табл. 4).

В заключение следует подчеркнуть, что развитие у пациентов с COVID-19 клинико-лабораторных проявлений, характерных для аутоиммунной патологии, а именно гиперпродукции аутоантител, развития антифосфолипидного синдрома, интерстициального заболевания легких, васкулита и др., позволяет гипотетически обсуждать перспективы анти-В-клеточной терапии при отдельных субтипах этого заболевания и у пациентов с пост-COVID-19 синдромом [2, 5]. Теоретическим обоснованием для анти-В-клеточной терапии могут быть данные об обнаружении при «тяжелом» COVID-19 [147] и системной красной волчанке (СКВ) [148] иммунных нарушений, отражающих экстрафолликулярный путь активации В-клеток, которая при COVID-19 ассоциируется с гиперпродукцией анти-SARS-CoV-2 антител к неблагоприятным прогнозом, а при СКВ – с тяжелым течением заболевания и увеличением синтеза патогенных антиядерных антител. Однако показания и оптимальное время назначения РТМ при COVID-19 требуют дальнейшего изучения.

Таблица 4. Рекомендации по фармакотерапии РТМ пациентов с ИВРЗ в период пандемии COVID-19

Характеристика заболевания	Рекомендации
Пациенты, впервые заболевшие ИВРЗ	Назначать РТМ только при наличии абсолютных показаний; использовать другие методы противовоспалительной терапии
Пациенты, получающие плановую поддерживающую терапию РТМ	<ul style="list-style-type: none"> Использовать редуцированную дозу РТМ (2 инфузии по 500 мг с промежутком 14 дней) По возможности не применять премедикацию глюкокортикоидами Рассмотреть необходимость применения ВВИГ (при гипогаммаглобулинемии) Проводить вакцинацию не ранее чем через 6 месяцев после последней инфузии РТМ Назначать РТМ не ранее чем через 4 недели после вакцинации

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):123-132. [Nasonov EL. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A rheumatologist's thoughts. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):123-132 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132
- 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):5-30 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-5-30
- Isaacs JD, Burmester GR. Smart battles: Immunosuppression versus immunomodulation in the inflammatory RMDs. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(8):991-993. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218019
- Nissen CB, Sciascia S, de Andrade D, Atsumi T, Bruce IN, Cron RQ, et al. The role of antirheumatics in patients with COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(6):e447-e459. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00062-X
- Mehta P, Porter JC, Chambers RC, Isenberg DA, Reddy V. B-cell depletion with rituximab in the COVID-19 pandemic: Where do we stand? *Lancet Rheumatol*. 2020;2(10):e589-e590. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30270-8
- Dougados M. Managing patients with rheumatic diseases treated with rituximab during the COVID-19 pandemic. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(6):e395-e396. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00077-1
- Rosenblum MD, Remedios KA, Abbas AK. Mechanisms of human autoimmunity. *J Clin Invest*. 2015;125(6):2228-2233. doi: 10.1172/JCI78088
- Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nat Immunol*. 2017;18(7):716-724. doi: 10.1038/ni.3731
- Bonasia CG, Abdulhad WH, Rutgers A, Heeringa P, Bos NA. B cell activation and escape of tolerance checkpoints: Recent insights from studying autoreactive B cells. *Cells*. 2021;10(5):1190. doi: 10.3390/cells10051190
- Suurmond J, Diamond B. Autoantibodies in systemic autoimmune diseases: Specificity and pathogenicity. *J Clin Invest*. 2015;125(6):2194-2202. doi: 10.1172/JCI78084
- Lee DSW, Rojas OL, Gommerman JL. B cell depletion therapies in autoimmune disease: Advances and mechanistic insights. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(3):179-199. doi: 10.1038/s41573-020-00092-2
- Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Ананьева ЛП, Васильев ВИ, Соловьев СК, Авдеева АС. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57:1-40. [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, Vasilyev VI, Solovyev SK, Avdeeva AS. Prospects for anti-B-cell therapy in immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57:1-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40
- Насонов ЕЛ (ред.). Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: Фокус на ритуксимаб. М.: ИМА-ПРЕСС;2012:119-152. [Nasonov EL (ed.). *Anti B cell therapy in rheumatology: A focus on rituximab*. Moscow: IMA-PRESS;2012:119-152 (In Russ.)].
- Garcia-Montoya L, Villota-Eraso C, Yosof MDY, Vital EM, Emery P. Lessons for rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet Rheumatol*. 2020;2:e497-509.
- Wise LM, Stohl W. Belimumab and rituximab in systemic lupus erythematosus: A tale of two B cell-targeting agents. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:303. doi: 10.3389/fmed.2020.00303
- Shah K, Cragg M, Leandro M, Reddy V. Anti-CD20 monoclonal antibodies in systemic lupus erythematosus. *Biologicals*. 2021;69:1-14. doi: 10.1016/j.biologicals.2020.11.002
- Tieu J, Smith R, Basu N, Brogan P, D'Cruz D, Dhaun N, et al. Rituximab for maintenance of remission in ANCA-associated vasculitis: expert consensus guidelines. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(4):e24-e32. doi: 10.1093/rheumatology/kez640
- Grigoriadou S, Chowdhury F, Pontarini E, Tappuni A, Bowman SJ, Bombardieri M. B cell depletion with rituximab in the treatment of primary Sjögren's syndrome: What have we learnt? *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(Suppl 118(3)):217-224.
- Tang R, Yu J, Shi Y, Zou P, Zeng Z, Tang B, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2020;83:106389. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106389
- de Figueiredo Caldas MMV, de Azevedo KPM, de França Nunes AC, de Oliveira VH, Pimenta IDSF, de Araújo IDT, et al. Is rituximab effective for systemic sclerosis? A systematic review and meta-analysis. *Adv Rheumatol*. 2021;61(1):15. doi: 10.1186/s42358-021-00170-y
- Khoo T, Limaye V. Biologic therapy in the idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatol Int*. 2020;40(2):191-205. doi: 10.1007/s00296-019-04467-6
- Frampton JE. Rituximab: A review in pemphigus vulgaris. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(1):149-156. doi: 10.1007/s40257-019-00497-9
- Tandan R, Hehir MK 2nd, Waheed W, Howard DB. Rituximab treatment of myasthenia gravis: A systematic review. *Muscle Nerve*. 2017;56(2):185-196. doi: 10.1002/mus.25597
- Lucchini E, Zaja F, Bussel J. Rituximab in the treatment of immune thrombocytopenia: What is the role of this agent in 2019? *Haematologica*. 2019;104(6):1124-1135. doi: 10.3324/haematol.2019.218883
- Stan MN, Salvi M. Management of endocrine disease: Rituximab therapy for Graves' orbitopathy – Lessons from randomized control trials. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(2):R101-R109. doi: 10.1530/EJE-16-0552
- Chisari CG, Sgarlata E, Arena S, Toscano S, Luca M, Patti F. Rituximab for the treatment of multiple sclerosis: A review. *J Neurol*. 2021 Jan 8:1-25. doi: 10.1007/s00415-020-10362-z
- Muley SA, Jacobsen B, Parry G, Usman U, Ortega E, Walk D, et al. Rituximab in refractory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2020;61(5):575-579. doi: 10.1002/mus.26804
- Uematsu-Uchida M, Ohira T, Tomita S, Satonaka H, Tojo A, Ishimitsu T. Rituximab in treatment of anti-GBM antibody glomerulonephritis: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(44):e17801. doi: 10.1097/MD.00000000000017801
- Gauckler P, Shin JI, Alberici F, Audard V, Bruchfeld A, Busch M, et al.; RITERM study group. Rituximab in adult minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis – What is known and what is still unknown? *Autoimmun Rev*. 2020;19(11):102671. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102671
- Chauhan K, Mehta AA. Rituximab in kidney disease and transplant. *Animal Model Exp Med*. 2019;2(2):76-82. doi: 10.1002/ame2.12064
- Gauckler P, Shin JI, Alberici F, Audard V, Bruchfeld A, Busch M, et al.; RITERM study group. Rituximab in membranous

- nephropathy. *Kidney Int Rep.* 2021;6(4):881-893. doi: 10.1016/j.ekir.2020.12.035
32. Насонов ЕЛ, Зоннова ЕВ, Иванова ОН, Князева ЛА, Мазуров ВИ, Самигуллина РР, и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(5):510-519. [Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, Knyazeva LA, Mazurov VI, Samigullina RR, et al. The results of a phase III comparative clinical trial of rituximab (Acellbia® and Mabthera®) in rheumatoid arthritis (the BIORA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(5):510-519 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2016-510-519
 33. Mélet J, Mulleman D, Goupille P, Ribourtout B, Watier H, Thibault G. Rituximab-induced T cell depletion in patients with rheumatoid arthritis: Association with clinical response. *Arthritis Rheum.* 2013;65(11):2783-2790. doi: 10.1002/art.38107
 34. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1583-1594. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133
 35. Gordon C, Amisssah-Arthur MB, Gayed M, Brown S, Bruce IN, D’Cruz D, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(1):e1-e45. doi: 10.1093/rheumatology/kex286
 36. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):736-745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
 37. van den Hoogen LL, van Laar JM. Targeted therapies in systemic sclerosis, myositis, antiphospholipid syndrome, and Sjögren’s syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020;34(1):101485. doi: 10.1016/j.berh.2020.101485
 38. Carsons SE, Vivino FB, Parke A, Carteron N, Sankar V, Brasington R, et al. Treatment guidelines for rheumatologic manifestations of Sjögren’s syndrome: Use of biologic agents, management of fatigue, and inflammatory musculoskeletal pain. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(4):517-527. doi: 10.1002/acr.22968
 39. Price EJ, Rauz S, Tappuni AR, Sutcliffe N, Hackett KL, Barone F, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of adults with primary Sjögren’s syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(10):e24-e48. doi: 10.1093/rheumatology/kex166
 40. Selva-O’Callaghan A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguás E, Milisenda JC, Grau-Junyent JM, Mammen AL. Classification and management of adult inflammatory myopathies. *Lancet Neurol.* 2018;17(9):816-828. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30254-0
 41. NHS England. Clinical Commissioning Policy: Rituximab for the treatment of dermatomyositis and polymyositis. 2017;16036/P.
 42. Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE; Scleroderma Algorithm Group. Treatment algorithms for systemic sclerosis according to experts. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(11):1820-1828. doi: 10.1002/art.40560
 43. Ahmad T, Chaudhuri R, Joshi MC, Almatroudi A, Rahmani AH, Ali SM. COVID-19: The emerging immunopathological determinants for recovery or death. *Front Microbiol.* 2020;11:588409. doi: 10.3389/fmicb.2020.588409
 44. Galipeau Y, Greig M, Liu G, Driedger M, Langlois MA. Humoral responses and serological assays in SARS-CoV-2 infections. *Front Immunol.* 2020;11:610688. doi: 10.3389/fimmu.2020.610688
 45. Cox RJ, Brokstad KA. Not just antibodies: B cells and T cells mediate immunity to COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(10):581-582. doi: 10.1038/s41577-020-00436-4
 46. Zohar T, Alter G. Dissecting antibody-mediated protection against SARS-CoV-2. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(7):392-394. doi: 10.1038/s41577-020-0359-5
 47. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2027-2034. doi: 10.1093/cid/ciaa344
 48. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020;581(7809):465-469. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x
 49. Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, Francica JR, Boyoglu-Barnum S, Werner AP, et al. Evaluation of the mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2 in nonhuman primates. *N Engl J Med.* 2020;383(16):1544-1555. doi: 10.1056/NEJMoa2024671
 50. Corbett KS, Nason MC, Flach B, Gagne M, O’Connell S, Johnston TS, et al. Immune correlates of protection by mRNA-1273 immunization against SARS-CoV-2 infection in nonhuman primates. *bioRxiv.* 2021 Apr 23:2021.04.20.440647. doi: 10.1101/2021.04.20.440647
 51. van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature.* 2020;586(7830):578-582. doi: 10.1038/s41586-020-2608-y
 52. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhoire R, et al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(3):238-251. doi: 10.1056/NEJMoa2035002
 53. Lumley SF, O’Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A, Hatch SB, et al.; Oxford University Hospitals Staff Testing Group. Antibody status and incidence of SARS-CoV-2 infection in health care workers. *N Engl J Med.* 2021;384(6):533-540. doi: 10.1056/NEJMoa2034545
 54. Knies A, Ladage D, Braun RJ, Kimpel J, Schneider M. Persistence of humoral response upon SARS-CoV-2 infection. *Rev Med Virol.* 2021 Jun 30:e2272. doi: 10.1002/rmv.2272
 55. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(6):845-848. doi: 10.1038/s41591-020-0897-1
 56. Scourfield DO, Reed SG, Quastel M, Alderson J, Bart VMT, Teijeira Crespo A, et al.; Oxford-Cardiff COVID-19 Literature Consortium. The role and uses of antibodies in COVID-19 infections: A living review. *Oxf Open Immunol.* 2021;2(1):iqab003. doi: 10.1093/oxfimm/iqab003
 57. Piccoli L, Park Y-J, Tortorici MA, Czudnochowski N, Walls AC, Beltramello M, et al. Mapping neutralizing and immunodominant sites on the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain by structure-guided high-resolution serology. *Cell.* 2020;183(4):1024-1042. e21. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.037
 58. Robbiani DF, Gaebler C, Muecksch F, Lorenzi JCC, Wang Z, Cho A, et al. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. *Nature.* 2020;584(7821):437-442. doi: 10.1038/s41586-020-2456-9
 59. Taylor PC, Adams AC, Hufford MM, de la Torre I, Winthrop K, Gottlieb RL. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(6):382-393. doi: 10.1038/s41577-021-00542-x
 60. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762-768. doi: 10.1093/cid/ciaa248
 61. Lenti MV, Aronico N, Pellegrino I, Boveri E, Giuffrida P, Borrelli de Andreis F, et al. Depletion of circulating IgM memory B cells predicts unfavourable outcome in COVID-19. *Sci Rep.* 2020;10(1):20836. doi: 10.1038/s41598-020-77945-8
 62. Quinti I, Lougaris V, Milito C, Cinetto F, Pecoraro A, Mezzaroma I, et al. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):211-213.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.013
 63. Sauer K, Harris T. An effective COVID-19 vaccine needs to engage T cells. *Front Immunol.* 2020;11:581807. doi: 10.3389/fimmu.2020.581807
 64. Shi Y, Wu Y, Ren Y, Jiang Y, Chen Y. Infection risks of rituximab versus non-rituximab treatment for rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2019;22:1361-1370. doi: 10.1111/1756-185X.13596

65. Lopez-Olivo MA, Amezaga Urruela M, McGahan L, Pollono EN, Suarez-Almazor ME. Rituximab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD007356. doi: 10.1002/14651858.CD007356.pub2
66. Sepriano A, Kerschbaumer A, Smolen JS, van der Heijde D, Dougados M, van Vollenhoven R, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: A systematic literature review Informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:annrheumdis-2019-216653:760-770. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216653
67. Grøn KL, Arkema EV, Glintborg B, Mehnert F, Østergaard M, Dreyer L, et al.; ARTIS Study Group. Risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated in routine care with abatacept, rituximab and tocilizumab in Denmark and Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(3):320-327. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214326
68. Yun H, Xie F, Delzell E, Levitan EB, Chen L, Lewis JD, et al. Comparative risk of hospitalized infection associated with biologic agents in rheumatoid arthritis patients enrolled in medicare. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):56-66. doi: 10.1002/art.39399
69. Loarce-Martos J, García-Fernández A, López-Gutiérrez F, García-García V, Calvo-Sanz L, et al. High rates of severe disease and death due to SARS-CoV-2 infection in rheumatic disease patients treated with rituximab: A descriptive study. *Rheumatol Int*. 2020;40(12):2015-2021. doi: 10.1007/s00296-020-04699-x
70. Sanchez-Piedra C, Diaz-Torne C, Manero J, Pego-Reigosa JM, Rúa-Figueroa Í, Gonzalez-Gay MA, et al. Clinical features and outcomes of COVID-19 in patients with rheumatic diseases treated with biological and synthetic targeted therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(7):988-990. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217948
71. 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;80(7):930-942. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219498
72. FAIR/SFR/SNFMI/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE Consortium and Contributors. Severity of COVID-19 and survival in patients with rheumatic and inflammatory diseases: Data from the French RMD COVID-19 cohort of 694 patients. *Ann Rheum Dis*. 2020;80(4):527-538. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218310
73. Avouac J, Drumez E, Hachulla E, Seror R, Georgin-Lavialle S, El Mahou S, et al.; FAIR/SFR/SNFMI/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors; FAIR/SFR/SNFMI/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors. COVID-19 outcomes in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases treated with rituximab: A cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(6):e419-e426. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00059-X
74. Jones JM, Faruqi AJ, Sullivan JK, Calabrese C, Calabrese LH. COVID-19 outcomes in patients undergoing B cell depletion therapy and those with humoral immunodeficiency states: A scoping review. *Pathog Immun*. 2021;6(1):76-103. doi: 10.20411/pai.v6i1.435
75. Sparks JA, Wallace ZS, Seet AM, Gianfrancesco MA, Izadi Z, Hyrich KL, et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Associations of baseline use of biologic or targeted synthetic DMARDs with COVID-19 severity in rheumatoid arthritis: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry. *Ann Rheum Dis*. 2021 May 28;annrheumdis-2021-220418. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220418
76. Rodriguez-Pla A, Vikram HR, Khalid V, Wesselius LJ. COVID-19 pneumonia in a patient with granulomatosis with polyangiitis on rituximab: Case-based review. *Rheumatol Int*. 2021;41(8):1509-1514. doi: 10.1007/s00296-021-04905-4
77. Kow CS, Hasan SS. Use of rituximab and the risk of adverse clinical outcomes in COVID-19 patients with systemic rheumatic disease. *Rheumatol Int*. 2020;40(12):2117-2118. doi: 10.1007/s00296-020-04715-0
78. Guilpain P, Le Bihan C, Foulongne V, Taourel P, Pansu N, Maria ATJ, et al. Rituximab for granulomatosis with polyangiitis in the pandemic of Covid-19: Lessons from a case with severe pneumonia. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):e10. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217549
79. Fallet B, Kyburz D, Walker UA. Mild course of COVID-19 and spontaneous virus clearance in a patient with depleted peripheral blood B cells due to rituximab treatment. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(9):1581-1582. doi: 10.1002/art.41380
80. Suárez-Díaz S, Morán-Castaño C, Coto-Hernández R, Mozo-Avellaneda L, Suárez-Cuervo C, Caminal-Montero L. Mild COVID-19 in ANCA-associated vasculitis treated with rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2020 Aug 7;annrheumdis-2020-218246. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218246
81. Avouac J, Airó P, Carlier N, Matucci-Cerinic M, Allanore Y. Severe COVID-19-associated pneumonia in 3 patients with systemic sclerosis treated with rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun 5;annrheumdis-2020-217864. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217864
82. Aviv R, Weber A, Anzum T, Federbush M, Horowitz D, Singas E. Prolonged COVID-19 disease in a patient with rheumatoid arthritis on rituximab therapy. *J Infect Dis*. 2021 May 8;jiab248. doi: 10.1093/infdis/jiab248
83. Quartuccio L, Treppo E, Binutti M, Del Frate G, De Vita S. Timing of rituximab and immunoglobulin level influence the risk of death for COVID-19 in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(7):3476-3477. doi: 10.1093/rheumatology/keab175
84. Bachiller-Corral J, Boteanu A, Garcia-Villanueva MJ, de la Puente C, Revenga M, Diaz-Miguel MC, et al. Risk of severe COVID-19 infection in patients with inflammatory rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2021;48(7):1098-1102. doi: 10.3899/jrheum.200755
85. Kenig A, Ishay Y, Kharouf F, Rubin L. Treatment of B-cell depleted COVID-19 patients with convalescent plasma and plasma-based products. *Clin Immunol*. 2021;227:108723. doi: 10.1016/j.clim.2021.108723
86. Batticciotto A, Marotto D, Giorgi V, Balzarini P, Favalli EG, Balduzzi S, et al. Use of rituximab in a multicentre cohort of patients with rheumatic diseases during the outbreak of novel SARS-COV-2 infection. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(3):695.
87. Sharmeen S, Elghawy A, Zarlasht F, Yao Q. COVID-19 in rheumatic disease patients on immunosuppressive agents. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(4):680-686. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.05.010
88. Montero-Escribano P, Matías-Guio J, Gómez-Iglesias P, Porta-Etessam J, Pytel V, Matías-Guio JA. Anti-CD20 and COVID-19 in multiple sclerosis and related disorders: A case series of 60 patients from Madrid, Spain. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;42:102185. doi: 10.1016/j.msard.2020.102185
89. Guevara C, Villa E, Rosas CS, Diaz V, Naves R. Treating patients with multiple sclerosis during the COVID-19 pandemic: Assessing the expert recommendations. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;43:102224. doi: 10.1016/j.msard.2020.102224
90. Safavi F, Nourbakhsh B, Azimi AR. B-cell depleting therapies may affect susceptibility to acute respiratory illness among patients with multiple sclerosis during the early COVID-19 epidemic in Iran. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;43:102195. doi: 10.1016/j.msard.2020.102195
91. Sahraian MA, Azimi A, Navardi S, Ala S, Naser Moghadasi A. Evaluation of the rate of COVID-19 infection, hospitalization and death among Iranian patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;46:102472. doi: 10.1016/j.msard.2020.102472
92. Sormani MP, De Rossi N, Schiavetti I, Carmisciano L, Cordioli C, Moiola L, et al.; Musc-19 Study Group. Disease-modifying therapies and coronavirus disease 2019 severity in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2021;89(4):780-789. doi: 10.1002/ana.26028
93. Parrotta E, Kister I, Charvet L, Sammarco C, Saha V, Charlson RE, et al. COVID-19 outcomes in MS: Observational study of early experience from NYU Multiple Sclerosis

- Comprehensive Care Center. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7(5). doi: 10.1212/NXI.0000000000000835
94. Salter A, Fox RJ, Newsome SD, Halper J, Li DKB, Kanellis P, et al. Outcomes and risk factors associated with SARS-CoV-2 infection in a North American Registry of patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2021;78(6):699-708. doi: 10.1001/jama-neurol.2021.0688
 95. Spelman T, Forsberg L, McKay K, Glaser A, Hillert J. Increased rate of hospitalisation for COVID-19 among rituximab-treated multiple sclerosis patients: A study of the Swedish multiple sclerosis registry. *Mult Scler.* 2021 Jul 2;13524585211026272. doi: 10.1177/13524585211026272
 96. Sharifian-Dorche M, Sahraian MA, Fadda G, Oshero M, Sharifian-Dorche A, et al. COVID-19 and disease-modifying therapies in patients with demyelinating diseases of the central nervous system: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;50:102800. doi: 10.1016/j.msard.2021.102800
 97. Beyzaee AM, Rahmatpour Rokni G, Patil A, Goldust M. Rituximab as the treatment of pemphigus vulgaris in the COVID-19 pandemic era: A narrative review. *Dermatol Ther.* 2021;34(1):e14405. doi: 10.1111/dth.14405
 98. Uzuncakmak TK, Özkoca D, Askin O, Kutlubay Z. Can rituximab be used in the treatment of pemphigus vulgaris during the COVID-19 pandemic? *Dermatol Ther.* 2021;34(1):e14647. doi: 10.1111/dth.14647
 99. Kos I, Balensiefer B, Roth S, Ahlgrimm M, Sester M, Schmidt T, et al. Prolonged course of COVID-19-associated pneumonia in a B-cell depleted patient after rituximab. *Front Oncol.* 2020;10:1578. doi: 10.3389/fonc.2020.01578
 100. Yasuda H, Tsukune Y, Watanabe N, Sugimoto K, Uchimura A, Tateyama M, et al. Persistent COVID-19 pneumonia and failure to develop anti-SARS-CoV-2 antibodies during rituximab maintenance therapy for follicular lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20(11):774-776. doi: 10.1016/j.clml.2020.08.017
 101. Daniel P, Raad M, Waked R, Choucair J, Riachy M, Haddad F. COVID-19 in a patient treated for granulomatosis with polyangiitis: Persistent viral shedding with no cytokine storm. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2020;7(10):001922. doi: 10.12890/2020_001922
 102. Leipe J, Wilke EL, Ebert MP, Teufel A, Reindl W. Long, relapsing, and atypical symptomatic course of COVID-19 in a B-cell-depleted patient after rituximab. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(5):1087-1088. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.06.013
 103. Marcacci G, Fiorentino G, Volzone F, Falcone U, Parrella R, Donnarumma D, et al. Atypical COVID-19 dynamics in a patient with mantle cell lymphoma exposed to rituximab. *Infect Agent Cancer.* 2021;16(1):38. doi: 10.1186/s13027-021-00376-1
 104. Friedman MA, Winthrop KL. Second COVID-19 infection in a patient with granulomatosis with polyangiitis on rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2021 Mar 4;annrheumdis-2021-220088. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220088
 105. Tampe D, Korsten P, Hakroush S, Winkler MS, Tampe B. Correspondence on 'Second COVID-19 infection in a patient with granulomatosis with polyangiitis on rituximab'. *Ann Rheum Dis.* 2021 May 12;annrheumdis-2021-220382. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220382
 106. Sarkar S, Khanna P, Singh AK. Impact of COVID-19 in patients with concurrent co-infections: A systematic review and meta-analyses. *J Med Virol.* 2021;93(4):2385-2395. doi: 10.1002/jmv.26740
 107. Conlon A, Ashur C, Washer L, Eagle KA, Hofmann Bowman MA. Impact of the influenza vaccine on COVID-19 infection rates and severity. *Am J Infect Control.* 2021;49(6):694-700. doi: 10.1016/j.ajic.2021.02.012
 108. Rondaan C, Furer V, Heijstek MW, Agmon-Levin N, Bijl M, Breedveld FC, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: A systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. *RMD Open.* 2019;5(2):e001035. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001035
 109. Белов БС. Вакцинация при ревматических заболеваниях: союзник или противник? *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(4):401-404. [Belov BS. Vaccination in rheumatic diseases: An ally or an enemy? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(4):401-404 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-401-404
 110. van Assen S, Holvast A, Benne CA, Posthumus MD, van Leeuwen MA, Voskuyl AE, et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):75-81. doi: 10.1002/art.25033
 111. Hua C, Barnetche T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor α , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(7):1016-1026. doi: 10.1002/acr.22246
 112. Nived P, Jönsson G, Settergren B, Einarsson J, Olofsson T, Jørgensen CS, et al. Prime-boost vaccination strategy enhances immunogenicity compared to single pneumococcal conjugate vaccination in patients receiving conventional DMARDs, to some extent in abatacept but not in rituximab-treated patients. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):36. doi: 10.1186/s13075-020-2124-3.
 113. Crnkic Kapetanovic M, Saxne T, Jönsson G, Truedsson L, Geborek P. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(5):R171. doi: 10.1186/ar4358
 114. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS, et al.; Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: Two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet.* 2020;396(10255):887-897. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3
 115. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al.; Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: An interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet.* 2021;397(10275):671-681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8
 116. Pagotto V, Ferloni A, Soriano MM, Díaz M, Golde MB, González MI, et al. Active surveillance of the Sputnik V vaccine in health workers. *medRxiv.* 2021.02.03.21251071. doi: 10.1101/2021.02.03.21251071
 117. Montalti M, Soldà G, Di Valerio Z, Salussolia A, Lenzi J, Forcellini M, et al., for the San Marino Republic COVID ROCCA Group. ROCCA study protocol and interim analysis on safety of Sputnik V vaccine (Gam-COVID-Vac) in the Republic of San Marino: An observational study using active surveillance. *medRxiv.* 2021.05.03.21256509. doi: 10.1101/2021.05.03.21256509
 118. Benucci M, Infantino M, Marotto D, Ardizzzone S, Manfredi M, Sarzi-Puttini P. Vaccination against SARS-CoV-2 in patients with rheumatic diseases: Doubts and perspectives. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(1):196-202.
 119. Baker D, Roberts CAK, Pryce G, Kang AS, Marta M, Reyes S, et al. COVID-19 vaccine-readiness for anti-CD20-depleting therapy in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol.* 2020;202(2):149-161. doi: 10.1111/cei.13495
 120. Saxena A, Guttmann A, Masson M, Kim MY, Haberman RH, Castillo R, et al; NYU WARCOV Investigators. Evaluation of SARS-CoV-2 IgG antibody reactivity in patients with systemic lupus erythematosus: Analysis of a multi-racial and multi-ethnic cohort. *Lancet Rheumatol.* 2021 May 27. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00114-4
 121. Braun-Moscovici Y, Kaplan M, Braun M, Markovits D, Giryas S, Toledano K, et al. Disease activity and humoral response in patients with inflammatory rheumatic diseases after two doses of the Pfizer mRNA vaccine against SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis.* 2021 Jun 18;annrheumdis-2021-220503. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220503
 122. Boyarsky BJ, Ruddy JA, Connolly CM, Ou MT, Werbel WA, Garonzik-Wang JM, et al. Antibody response to a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with rheumatic and

- musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis.* 2021 Mar 23;annrheumdis-2021-220289. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220289
123. Geisen UM, Berner DK, Tran F, Sümbül M, Vullriede L, Ciripoi M, et al. Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort. *Ann Rheum Dis.* 2021 Mar 24;annrheumdis-2021-220272. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220272
124. Simon D, Tascilar K, Fagni F, Krönke G, Kleyer A, Meder C, et al. SARS-CoV-2 vaccination responses in untreated, conventionally treated and anticytokine-treated patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2021 May 6;annrheumdis-2021-220461. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220461
125. Haberman RH, Herati R, Simon D, Samanovic M, Blank RB, Tuen M, et al. Methotrexate hampers immunogenicity to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in immune-mediated inflammatory disease. *Ann Rheum Dis.* 2021 May 25;annrheumdis-2021-220597. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220597
126. Nived P, Pettersson Å, Jönsson G, Bengtsson AA, Settergren B, Skattum L, et al. Methotrexate reduces circulating Th17 cells and impairs plasmablast and memory B cell expansions following pneumococcal conjugate immunization in RA patients. *Sci Rep.* 2021;11(1):9199. doi: 10.1038/s41598-021-88491-2
127. Bonelli MM, Mrak D, Perkmann T, Haslacher H, Aletaha D. SARS-CoV-2 vaccination in rituximab-treated patients: Evidence for impaired humoral but inducible cellular immune response. *Ann Rheum Dis.* 2021 May 6;annrheumdis-2021-220408. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220408
128. Deepak P, Kim W, Paley MA, Yang M, Carvidi AB, El-Qunni AA, et al. Glucocorticoids and B cell depleting agents substantially impair immunogenicity of mRNA vaccines to SARS-CoV-2. *medRxiv.* 2021 Apr 9;2021.04.05.21254656. doi: 10.1101/2021.04.05.21254656
129. Spiera R, Jinich S, Jannat-Khah D. Rituximab, but not other antirheumatic therapies, is associated with impaired serological response to SARS-CoV-2 vaccination in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2021 May 2021;annrheumdis-2021-220604. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220604
130. Guo L, Kapur R, Aslam R, Speck ER, Zufferey A, Zhao Y, et al. CD20+ B-cell depletion therapy suppresses murine CD8+ T-cell-mediated immune thrombocytopenia. *Blood.* 2016;127(6):735-738. doi: 10.1182/blood-2015-06-655126
131. Graalman T, Borst K, Manchanda H, Vaas L, Bruhn M, Graalman L, et al. B cell depletion impairs vaccination-induced CD8+ T cell responses in a type I interferon-dependent manner. *Ann Rheum Dis.* 2021 Jul 5;annrheumdis-2021-220435. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220435
132. Wilk E, Witte T, Marquardt N, Horvath T, Kalippke K, Scholz K, et al. Depletion of functionally active CD20+ T cells by rituximab treatment. *Arthritis Rheum.* 2009;60(12):3563-3571. doi: 10.1002/art.24998
133. Md Yusof MY, Vital EM, McElvenny DM, Hensor EMA, Das S, Dass S, et al. Predicting severe infection and effects of hypogammaglobulinemia during therapy with rituximab in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(11):1812-1823. doi: 10.1002/art.40937
134. Barmettler S, Ong MS, Farmer JR, Choi H, Walter J. Association of immunoglobulin levels, infectious risk, and mortality with rituximab and hypogammaglobulinemia. *JAMA Netw Open.* 2018;1(7):e184169. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.4169
135. Tieu J, Smith RM, Gopaluni S, Kumararatne DS, McClure M, Manson A, et al. Rituximab associated hypogammaglobulinemia in autoimmune disease. *Front Immunol.* 2021;12:671503. doi: 10.3389/fimmu.2021.671503
136. McClure ME, Zhu Y, Smith RM, Gopaluni S, Tieu J, Pope T, et al. Long-term maintenance rituximab for ANCA-associated vasculitis: relapse and infection prediction models. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(3):1491-1501. doi: 10.1093/rheumatology/keaa541
137. Ahmed AR, Kaveri S. Reversing autoimmunity combination of rituximab and intravenous immunoglobulin. *Front Immunol.* 2018;9:1189. doi: 10.3389/fimmu.2018.01189
138. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:S1-46. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.023
139. Prete M, Favoino E, Catacchio G, Racanelli V, Perosa F. SARS-CoV-2 infection complicated by inflammatory syndrome. Could high-dose human immunoglobulin for intravenous use (IVIG) be beneficial? *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102559. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102559
140. Xie Y, Cao S, Dong H, Li Q, Chen E, Zhang W, et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. *J Infect.* 2020;81(2):318-356. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.044
141. Cao W, Liu X, Bai T, Fan H, Hong K, Song H, et al. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with coronavirus disease 2019. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(3):ofaa102. doi: 10.1093/ofid/ofaa102
142. Diez J-M, Romero C, Gajardo R. Currently available intravenous immunoglobulin (Gamunex®-C and Flebogamma® DIF) contains antibodies reacting against SARS-CoV-2 antigens. *bioRxiv.* 2020 Apr 07:029017. doi: 10.1101/2020.04.07.029017
143. Rojas M, Rodriguez Y, Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Camacho B, Gallo JE, et al. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102554. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102554
144. Bredemeier M, Campos GG, de Oliveira FK. Updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing low- versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2015;34(10):1801-1805. doi: 10.1007/s10067-015-2977-z
145. Henry J, Gottenberg JE, Rouanet S, Pavy S, Sellam J, Tubach F, et al.; Auto-Immunity and Rituximab investigators. Doses of rituximab for retreatment in rheumatoid arthritis: influence on maintenance and risk of serious infection. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(3):538-547. doi: 10.1093/rheumatology/keu446
146. Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Мазуров ВИ, Белов БС, Каратеев АЕ, Дубинина ТВ, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(3):239-254. [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, Belov BS, Karateev AE, Dubinina TV, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated rheumatic diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(3):239-254 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-239-254
147. 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
148. 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

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

Авдеева АС. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3057-9175>

Оценка эффективности тофацитиниба при ревматоидном артрите в реальной клинической практике: взаимосвязь между снижением боли в первые 4 недели и активностью заболевания через 3–6 месяцев

А.Е. Каратеев¹, Е.Ю. Погожева¹, В.Н. Амирджанова¹, Е.С. Филатова¹, А.М. Ли́ла^{1,2}, В.И. Мазуров³, Р.Р. Самигуллина³, А.М. Дадалова³, А.Ю. Дё³, Д.С. Чакиева³, А.А. Баранов⁴, Н.А. Лапки́на⁴, Е.Н. Кольцова⁵, Н.А. Кирюхина⁶, И.Н. Щендригин⁷, Т.Г. Расевич⁸, А.Ф. Давыдова⁹, И.В. Семизарова⁹, И.А. Шафиева¹⁰, И.Б. Башкова¹¹, Д.А. Бобрикова¹², Д.А. Муртазалиева¹³, И.Н. Кушнир¹⁴, Е.В. Калинина¹⁵, Т.С. Сальникова¹⁶, И.М. Марусенко¹⁷, О.В. Семагина¹⁸, И.Б. Виноградова¹⁹, Д.Г. Кречикова²⁰, М.Ю. Семченкова²⁰, Е.Л. Насонов¹

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
³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России 198015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
⁴ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России 150000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, 5
⁵ГБУЗ города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы» 109029, Российская Федерация, Москва, ул. Средняя Калитниковская, 28/1
⁶ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 105203, Российская Федерация, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70

Ингибитор JAK тофацитиниб (ТОФА) блокирует внутриклеточный сигнальный путь, активирующий синтез цитокинов и медиаторов, участвующих в развитии боли и центральной сенситизации (ЦС), что определяет быстрый анальгетический эффект. Однако не ясно, как снижение боли ассоциируется с достижением низкой активности ревматоидного артрита (РА).

Цель исследования — оценить связь между ранним клиническим ответом на тофацитиниб и снижением активности ревматоидного артрита через 3 и 6 месяцев.

Материал и методы. Исследуемую группу составили 88 больных РА (возраст — $53 \pm 11,5$ года; 79,3% женщин), которые получали базисные противовоспалительные препараты (59,5% — метотрексат, 19,8% — лефлуноמיד) и которым был назначен ТОФА в дозе 10 мг/сут. Серопозитивность по ревматоидному фактору составила 89,8%; значение индекса DAS28-СРБ — $5,2 \pm 1,2$. Оценивалась выраженность боли с помощью опросника Brief Pain Inventory, невропатический компонент боли (НКБ) — с помощью опросника PainDETECT, признаки ЦС — с помощью опросника Central Sensitisation Inventory (CSI) на ранних сроках после назначения ТОФА, активность РА — с помощью индекса DAS28-СРБ через 3 и 6 месяцев.

Результаты. Средняя выраженность боли исходно составила $5,3 \pm 2,0$ по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); 51,1% пациентов имели признаки ЦС ($CSI \geq 40$), 15,9% имели НКБ ($PainDETECT \geq 18$). Через 7 дней после начала терапии отмечалось существенное снижение боли — до $4,1 \pm 1,8$ по ВАШ ($p < 0,05$) и ЦС — $40,4 \pm 13,5$ до $36,5 \pm 12,5$ по CSI ($p = 0,01$). Через 28 дней эффект был еще существеннее: уровень боли по ВАШ составил $2,8 \pm 1,6$ ($p = 0,000$), НКБ снизился с $11,8 \pm 5,6$ до $6,8 \pm 3,1$ ($p = 0,000$), ЦС — до $31,6 \pm 13,9$ ($p = 0,000$). Значение индекса DAS28-СРБ через 3 и 6 месяцев составило соответственно $3,7 \pm 1,3$ и $3,6 \pm 1,2$. Число больных со снижением боли $\geq 50\%$ через 28 дней составило 59,9%, низкая активность РА через 3 мес. ($DAS28-СРБ \leq 3,2$) была достигнута у 64,4% больных. Имелась четкая корреляция между числом пациентов с уменьшением боли $\geq 50\%$ через 28 дней и числом пациентов, достигших низкой активности РА через 3 и 6 мес. ($r_s = 0,548$, $p = 0,000$ и $r_s = 0,790$, $p = 0,000$ соответственно). 6 больных выбыли из исследования вследствие неэффективности или социальных причин. Серьезных нежелательных реакций отмечено не было.

Выводы. Использование ингибитора JAK ТОФА позволяет достичь быстрого анальгетического эффекта и снижения признаков ЦС. Ранний клинический ответ на ТОФА (уменьшение боли) позволяет прогнозировать снижение активности РА через 3 и 6 месяцев терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, тофацитиниб, боль, центральная сенситизация, активность, корреляция

Для цитирования: Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Амирджанова ВН, Филатова ЕС, Ли́ла АМ, Мазуров ВИ, Самигуллина РР, Дадалова АМ, Дё АЮ, Чакиева ДС, Баранов АА, Лапки́на НА, Кольцова ЕН, Кирюхина НА, Щендригин ИН, Расевич ТГ, Давыдова АФ, Семизарова ИВ, Шафиева ИА, Башкова ИБ, Бобрикова ДА, Муртазалиева ДА, Кушнир ИН, Калинина ЕВ, Сальникова ТС, Марусенко ИМ, Семагина ОВ, Виноградова ИБ, Кречикова ДГ, Семченкова МЮ, Насонов ЕЛ. Оценка эффективности тофацитиниба при ревматоидном артрите в реальной клинической практике: взаимосвязь между снижением боли в первые 4 недели и активностью заболевания через 3–6 месяцев. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):394–400.

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF TOFACITINIB IN RHEUMATOID ARTHRITIS IN REAL CLINICAL PRACTICE: THE RELATIONSHIP BETWEEN PAIN RELIEF IN THE FIRST 4 WEEKS AND DISEASE ACTIVITY AFTER 3–6 MONTHS

Andrey E. Karateev¹, Elena Yu. Pogozheva¹, Vera N. Amirjanova¹, Ekaterina S. Filatova¹, Alexander M. Lila^{1,2}, Vadim I. Mazurov³, Ruzana R. Samigullina³, Anna M. Dadalova³, Anna Yu. Dyo³, Diana S. Chakieva³, Andrey A. Baranov⁴, Natalia A. Lapkina⁴, Ekaterina N. Koltsova⁵, Natalia A. Kiryukhina⁶, Ivan N. Shchendirgin⁷, Tatiana G. Rasevich⁸, Antonina F. Davydova⁹, Irina V. Semizarova⁹, Irina A. Shafieva¹⁰, Inna B. Bashkova¹¹, Daria A. Bobrikova¹², Dzhamilya A. Murtazalieva¹³, Irina N. Kushnir¹⁴, Elena V. Kalinina¹⁵, Tatiana S. Salnikova¹⁶, Irina M. Marusenko¹⁷, Olga V. Semagina¹⁸, Irina B. Vinogradova¹⁹, Diana G. Krechikova²⁰, Marina Yu. Semchenkova²⁰, Evgeny L. Nasonov¹

The JAK inhibitor tofacitinib (TOFA) blocks the intracellular signaling pathway that activates the synthesis of cytokines and mediators involved in the development of pain and central sensitization (CS), which determines the rapid

analgesic effect. However, it is not clear how pain reduction is associated with achieving low activity in rheumatoid arthritis (RA).

The aim of the study was to assess the relationship between the early clinical response to tofacitinib and a decrease in rheumatoid arthritis activity after 3 and 6 months.

Material and methods. The study group consisted of 88 RA patients (age – 53 ± 11.5 years; 79.3% of women) who received basic anti-inflammatory drugs (59.5% – methotrexate, 19.8% – leflunomide) and who were prescribed TOFA in a dose 10 mg/day. Seropositivity for rheumatoid factor was 89.8%; the value of the DAS28 index is 5.2 ± 1.2 . The severity of pain was assessed using the Brief Pain Inventory questionnaire, the neuropathic component of pain (NCP) – using the PainDETECT questionnaire, signs of CS – using the Central Sensitization Inventory (CSI) questionnaire in the early stages after the administration of TOFA, RA activity – using the DAS28–CRP index after 3 and 6 months.

Results. The mean severity of pain at baseline was 5.3 ± 2.0 on the visual analogue scale (VAS); 51.1% of patients had signs of CS (CSI > 40), 15.9% had NCP (PainDETECT > 18). 7 days after the start of therapy, there was a significant decrease in pain – to 4.1 ± 1.8 according to VAS ($p < 0.05$) and CS – 40.4 ± 13.5 to 36.5 ± 12.5 according to CSI ($p = 0.01$). After 28 days, the effect was even more significant: the level of pain according to the VAS was 2.8 ± 1.6 ($p = 0.000$), the NCP decreased from 11.8 ± 5.6 to 6.8 ± 3.1 ($p = 0.000$), CS – up to 31.6 ± 13.9 ($p = 0.000$). The value of the DAS28–CRP index after 3 and 6 months was 3.7 ± 1.3 and 3.6 ± 1.2 , respectively. The number of patients with pain relief $\geq 50\%$ after 28 days was 59.9%, low RA activity after 3 months. (DAS28–CRP ≤ 3.2) was achieved in 64.4% of patients. There was a clear correlation between the number of patients with a pain reduction of $\geq 50\%$ at 28 days and the number of patients who achieved low RA activity at 3 and 6 months. ($r_s = 0.548$, $p = 0.000$ and $r_s = 0.790$, $p = 0.000$). 6 patients dropped out of the study due to inefficiency or social reasons. No serious adverse reactions were noted.

Conclusions. The use of the JAK inhibitor TOFA allows achieving a quick analgesic effect and reducing the signs of CS. An early clinical response to TOFA (pain relief) predicts a decrease in RA activity after 3 and 6 months of therapy.

Key words: rheumatoid arthritis, tofacitinib, pain, central sensitization, activity, correlation

For citation: Karateev AE, Pogozheva EYu, Amirjanova VN, Filatova ES, Lila AM, Mazurov VI, Samigullina RR, Dadalova AM, Dyo AYu, Chakieva DS, Baranov AA, Lapkina NA, Koltsova EN, Kiryukhina NA, Shchendrigin IN, Rasevich TG, Davydova AF, Semizarova IV, Shafieva IA, Bashkova IB, Bobrikova DA, Murtazaliev DA, Kushnir IN, Kalinina EV, Sahnikova TS, Marusenko IM, Semagina OV, Vinogradova IB, Krechikova DG, Semchenkova MYu, Nasonov EL Evaluation of the effectiveness of Tofacitinib in rheumatoid arthritis in real clinical practice: The relationship between pain relief in the first 4 weeks and disease activity after 3–6 months. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):394–400 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-394-400

Возможности патогенетической терапии ревматоидного артрита (РА) существенно расширились: сегодня в арсенале практикующего врача представлен широкий спектр лекарственных препаратов, позволяющих добиться низкой активности или ремиссии РА, существенно замедляющих прогрессирование заболевания и повышающих качество жизни пациентов [1].

Тофациитиниб (ТОФА) – препарат из группы таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), обратимый ингибитор янус-киназ (JAK1, JAK2 и JAK3), который в последние годы широко используется для лечения РА [1, 2]. Эффективность ТОФА подтверждена серией рандомизированных контролируемых исследований (РКИ): согласно данным метаанализа 9 РКИ, число больных РА, достигших улучшения по критерию 20%-го улучшения Американской коллегии ревматологов (ACR20, American College of Rheumatology 20 Criteria) через 3–6 месяцев на фоне приема этого препарата в дозе 10 мг/сут. составляло 63,2%. Вероятность достижения данного результата при использовании ТОФА в дозе 10 мг/сут. была существенно выше, в сравнении с плацебо: относительный риск (ОР) – 2,48 (95%-й доверительный интервал (ДИ): 1,97–3,14) [2]. При этом низкая активность РА по индексу DAS28–CRP (<3,2) была достигнута у 17–28% участников РКИ [1].

Важным достоинством ТОФА является способность эффективно снижать интенсивность самых неприятных симптомов РА, динамика которых рассматривается в рамках «результатов лечения, оцениваемых самим пациентом» (PRO, patient-reported outcome), таких как боль, утомляемость и нарушение функции [2, 3]. Эти проявления болезни вызывают наибольшие страдания, снижение качества жизни и социальной активности пациентов. Поэтому позитивное влияние на PRO рассматривается сегодня – как исследователями, так и практикующими врачами, – в качестве важнейшего аспекта оценки результатов патогенетической терапии РА [4].

По данным РКИ, через 3 месяца лечения ТОФА уменьшение интенсивности боли и общей оценки активности заболевания (ОАЗ) на $\geq 50\%$ от исходного уровня достигается почти у половины пациентов РА [3]. При этом анальгетический эффект развивается очень быстро: пациенты отмечают значимое улучшение своего состояния уже через 7–14 дней после начала приема ТОФА [5].

Высокая анальгетическая эффективность ТОФА определяется способностью препарата блокировать внутриклеточный сигнальный путь (ВСП) JAK/STAT и тем самым подавлять цитокин-опосредованную экспрессию генов, отвечающих за синтез медиаторов воспаления и боли. Помимо этого, блокада ВСП JAK/STAT предупреждает развитие

⁷ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница» 355030, Российская Федерация, Ставрополь, ул. Семашко, 1
⁸ГБУЗ Астраханской области «Александро-Маринская областная клиническая больница» 414056, Российская Федерация, Астрахань, ул. Татищева, 2
⁹ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края 350901, Российская Федерация, Краснодар, ул. 1-го Мая, 167
¹⁰ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России 443099, Российская Федерация, Самара, ул. Чапаевская, 89
¹¹ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова» 428017, Российская Федерация, Чебоксары, Московский просп., 45
¹²ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница № 1» 625023, Российская Федерация, Тюмень, ул. Котовского, 55
¹³ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» 111123, Российская Федерация, Москва, шоссе Энтузиастов, 86
¹⁴ГБУЗ «Кубзбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева» 650066, Российская Федерация, Кемерово, Октябрьский просп., 22
¹⁵ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России 400131, Российская Федерация, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1
¹⁶ГБУЗ Тульской области «Тульская областная клиническая больница» 300053, Российская Федерация, Тула, ул. Яблочкова, 1а

¹⁷ ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» 185910, Российская Федерация, Петрозаводск, просп. Ленина, 33
¹⁸ ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина» 443095, Российская Федерация, Самара, ул. Ташкентская, 157
¹⁹ ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница 432017, Российская Федерация, Ульяновск, ул. III Интернационала, 7
²⁰ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России 214019, Российская Федерация, Смоленск, ул. Крупской, 28

¹ V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
² Russian 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
³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov 191015, Russian Federation, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41
⁴ Yaroslavl State Medical University 150000, Russian Federation, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5
⁵ Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of Moscow Health Care Department 109029, Russian Federation, Moscow, Srednyaya Kalitnikovskaya str., 28/1
⁶ National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov 105203, Russian Federation, Moscow, Nizhnyaya Pervomayskaya str., 70
⁷ Stavropol Regional Clinical Hospital 355030, Russian Federation, Stavropol, Semashko str., 1
⁸ Aleksandro-Mariinskaya Regional Clinical Hospital 414056, Russian Federation, Astrakhan, Tatishcheva str., 2

важнейшего элемента патогенеза хронической боли, феномена центральной сенситизации (ЦС) – функциональных изменений ноцицептивной системы, существенно повышающих возбудимость нейронов и снижающих болевой порог [6–8]. Ранее нами была представлена работа, в которой исследовалось влияние ТОФА на боль и ЦС при РА [9].

Хотя эффективность и безопасность ТОФА оценивалась в серии международных и российских работ [2, 10, 11], остается ряд важных и недостаточно изученных вопросов, связанных с оценкой результатов клинического использования этого препарата. В частности нет четких данных о взаимосвязи между быстрым ответом на ТОФА при РА (в частности анальгетическим эффектом) и снижением активности заболевания при наблюдении в течение 3–6 мес.

Цель исследования – оценить связь между ранним клиническим ответом на тофациитиниб и снижением активности ревматоидного артрита через 3 и 6 месяцев.

Материал и методы

Исследование носило открытый наблюдательный характер. Исследуемую группу (табл. 1) составили 88 больных РА (возраст – 53,7±11,5 года; 79,3% женщин, 20,7% мужчин), включенных в национальный регистр ОРЕЛ (Общероссийский РЕгистр боЛьных артритом), которым в связи с недостаточной эффективностью синтетических БПВП и неэффективностью или непереносимостью генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) был назначен ТОФА.

Большая часть пациентов страдали РА на протяжении ~5 лет, у них отмечалась умеренная или высокая активность заболевания; в качестве БПВП они получали метотрексат; примерно половина участников исследования

принимали глюкокортикоиды (ГК), более 80% – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Интенсивность боли определялась с помощью опросника ВРІ (Brief Pain Inventory), невропатический компонент боли (НКБ) – с использованием опросника PainDETECT, признаки ЦС – с использованием опросника Central Sensitisation Inventory (CSI) [10–12]. Интенсивность болевых ощущений на каждом визите («оценка средней боли, испытанной за последние 24 часа») оценивалась с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), входящей в состав опросника ВРІ, в которой «0» соответствовал отсутствию боли, а «10» – невыносимой боли.

Все пациенты на момент включения в исследование испытывали умеренную или сильную боль (≥4 по ВАШ), у 15,9% определялась высокая вероятность наличия НКБ (значение PainDETECT >18), у 51,1% отмечалась высокая вероятность развития ЦС (значение CSI ≥40).

ТОФА (Яквинус®) использовался в обычной дозировке – по 5 мг 2 р./сут.; его назначение проводилось в соответствии с официальной инструкцией фирмы-производителя и представленными в ней показаниями и противопоказаниями. Назначенное ранее лечение синтетическими БПВП, ГК и НПВП было продолжено с использованием прежних доз и кратности приема.

Обезболивающее действие ТОФА оценивалось через 7, 14 и 28 дней после начала приема ТОФА по динамике показателя ВАШ (ВРІ, «оценка средней боли, испытанной за последние 24 часа») и уменьшению боли в % (ВРІ, «насколько боль уменьшилась под действием лекарств за последние 24 часа»). На первых визитах (до 28-го дня) также проводилась оценка динамики НКБ (значение по PainDETECT) и выраженности ЦС

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемой группы (n=88)

Параметры	Значение	
Пол: Ж/М (%)	79,3/20,7	
Возраст (лет), M±δ	53,7±11,5	
Длительность болезни (лет), Me [25-й; 75-й перцентили]	5 [2; 14]	
Серопозитивность по РФ (%)	89,8	
Серопозитивность по АЦЦП (%)	75,0	
DAS28, M±δ	5,8±0,6	
Прием сБПВП	Метотрексат (%)	69,5
	Лефлуноמיד (%)	19,8
Прием глюкокортикоидов (%)	48,7	
Прием НПВП (%)	82,0	
Интенсивность боли по ВАШ (ВРІ), M±δ	5,3±2,0	
PainDETECT, M±δ, Me [25-й; 75-й перцентили]	11,8±5,5, 10,0 [4,0; 16,0]	
Число больных с PainDETECT ≥18 (%)	15,9	
CSI, M±δ	40,4±13,5	
Число больных с CSI ≥40 (%)	51,1%	

Примечание: АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду; сБПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

(значение по опроснику CSI). Определение динамики активности РА по индексу DAS28-СРБ проводилось через 3 и 6 месяцев после начала терапии ТОФА.

Все больные дали информированное согласие на участие в настоящем исследовании. Результаты обследования пациентов на каждом визите заносились в регистр ОРЕЛ и фиксировались врачом в амбулаторной карте или истории болезни. В дальнейшем эта информация была использована для проведения статистического анализа в программе SPSS 17.0. Количественные параметры при нормальном распределении признака, представлены в статье как $M \pm \sigma$, при отсутствии нормального распределения – как медиана (Me), 25-й и 75-й перцентили; качественные параметры представлены в виде процентного отношения. Для сравнения количественных признаков применялся критерий Уилкоксона для связанных выборок, критерий Манна – Уитни для независимых выборок; для сравнения качественных признаков был использован точный тест Фишера. Отличие средних значений или медиан считалось статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты

Всего 6 больных выбыли из-под наблюдения вследствие неэффективности или социальных причин. Уже через 7 дней после начала приема ТОФА отмечалось статистически значимое снижение интенсивности боли (ВАШ, ВРІ) – с $5,3 \pm 2,0$ до $4,1 \pm 1,8$ (на 22,6%; $p < 0,05$) и уровня центральной сенситизации (CSI) – с $40,4 \pm 13,5$ до $36,5 \pm 12,5$ (на 9,7%; $p = 0,01$). Статистически значимой динамики уровня НКБ (PainDETECT) через 7 дней отмечено не было: показатель снизился с 10,0 [4,0–16,0] до 9 [4; 12] ($p = 0,216$).

Через 28 дней эффект был существеннее: уровень боли (ВАШ, ВРІ) составил $2,8 \pm 1,6$ ($p = 0,000$), ЦС (CSI) – $31,6 \pm 13,9$, НКБ (PainDETECT) – $6,8 \pm 2,9$ ($p = 0,000$) (рис. 1). Число больных со значительным снижением боли ($\geq 50\%$ от исходного уровня) через 28 дней терапии составило 59,9%.

На фоне приема ТОФА было отмечено существенное снижение максимально выраженной боли, которую пациенты испытывали за последние 24 часа (опросник ВРІ, пункт «наиболее сильная боль»). На момент включения в исследование ее интенсивность (ВАШ) составляла $6,52 \pm 2,41$, через 7 дней – $5,15 \pm 2,30$ ($p = 0,025$), через 28 дней – $4,08 \pm 1,76$ ($p < 0,001$).

По субъективной оценке пациентов (опросник ВРІ), выраженность болевых ощущений уменьшилась через 7 дней приема ТОФА в среднем на 20,6% (Me – 20% [10,0%; 45,0%], через 28 дней – на 47,4% (Me – 40% [18,5%; 70,0%]).

Снижение интенсивности болевых ощущений ассоциировалось с уменьшением негативного воздействия боли на физическую и социальную активность пациентов, что отражает динамика соответствующих шкал опросника ВРІ (рис. 2).

Через 3 и 6 месяцев отмечалось статистически значимое снижение активности болезни по индексу DAS28-СРБ в сравнении с исходным уровнем ($p < 0,001$). Статистически значимого различия между показателями DAS28-СРБ через 3 и 6 месяцев отмечено не было ($p = 0,804$) (рис. 3). Низкая активность РА через 3 месяца (DAS28-СРБ $\leq 3,2$) была достигнута у 64,4% больных.

Имелась четкая корреляция между числом пациентов со значительным уменьшением боли через 28 дней ($\geq 50\%$) и числом пациентов, достигших низкой активности РА через 3 и 6 месяцев ($r_s = 0,548$, $p = 0,000$ и $r_s = 0,790$, $p = 0,000$ соответственно).

Серьезных нежелательных реакций отмечено не было.

Обсуждение

Согласно полученным данным, использование ингибитора JAK ТОФА при РА позволяет достичь быстрого клинического улучшения: уже через 7 дней интенсивность боли снижалась более чем на 20%, а через 28 дней число пациентов с уменьшением интенсивности боли $\geq 50\%$ от исходного уровня составило почти 60%.

Наши результаты в целом соответствуют данным международных РКИ. Так, по данным анализа 3 РКИ ($n = 1061$), применение ТОФА в комбинации с БПВП при РА обеспечивало значительно большую положительную динамику общей оценки активности заболевания пациентом (ОААЗ), боли, нарушений функции и утомляемости, чем плацебо в комбинации с БПВП. Улучшение ОААЗ на уровне $\geq 50\%$ от исходного отмечалось у 43,5% и 20,0%, уменьшение интенсивности боли $\geq 50\%$ – у 44,8% и 19,7%, улучшение функции (по HAQ-DI, минимальное клинически значимое улучшение (МКЗУ) $\geq 0,22$) – у 66,8% и 45,6%, уменьшение утомляемости (по FACIT-F, МКЗУ $\geq 4,0$) – у 55,0% и 36,1% пациентов соответственно [3].

При этом анальгетический эффект ТОФА развивался очень быстро, что демонстрирует метаанализ 4 РКИ – ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard и ORAL Step ($n = 2465$). Через 2 недели приема ТОФА в дозе 10 мг/сут. в среднем снижение интенсивности боли по 100-мм ВАШ составило ≥ 20 мм, через 2 недели приема плацебо ≤ 10 мм. Через 3 месяца в группе пациентов, у которых до назначения ТОФА отмечалась низкая эффективность синтетических БПВП, боль в среднем снизилась на $27,9 \pm 0,88$ мм,

⁹Research Institute – Professor S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital N 1 350901, Russian Federation, Krasnodar, Pervogo Maya str., 167

¹⁰Samara State Medical University 188930, Russian Federation, Samara, Chapaevskaya str., 89

¹¹Chuvash State University 428003, Russian Federation, Cheboksary, Moskovskiy avenue, 9

¹²Tyumen Regional Clinical Hospital N 1 625023, Russian Federation, Tyumen, Kotovskogo str., 55

¹³Loginov Moscow Clinical Scientific Center 111123, Russian Federation, Moscow, Entuziastov Highway, 86

¹⁴S.V. Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital 650066, Russian Federation, Kemerovo, Oktyabrskiy avenue, 22

¹⁵Volgograd State Medical University 400131, Russian Federation, Volgograd, Pavshikh Bortsov square, 1

¹⁶Tula Regional Clinical Hospital 300053, Russian Federation, Tula, Yablochkova str., 1A

¹⁷Petrozavodsk State University 185000, Russian Federation, Petrozavodsk, Lenina avenue, 33

¹⁸V.D. Seredavin Samara Regional Clinical Hospital 443095, Russian Federation, Samara, Tashkentskaya str., 157

¹⁹Ulyanovsk Regional Clinical Hospital 432970, Russian Federation, Ulyanovsk, Lva Tolstogo str., 42

²⁰Smolensk State Medical University 214019, Russian Federation, Smolensk, Krupskoy str., 28

Контакты: Каратеев Андрей Евгеньевич, aekarat@yandex.ru

Contacts: Andrey Karateev, aekarat@yandex.ru

Поступила 26.04.2021

Принята 02.07.2021

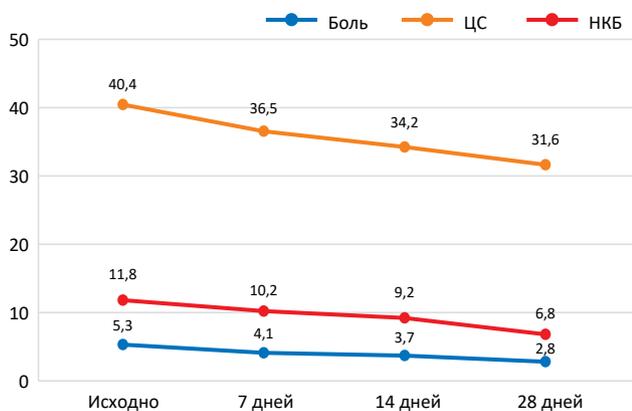


Рис. 1. Ранний ответ на лечение ТОФА: динамика выраженности боли (ВАШ, ВРІ), центральной сенситизации (опросник CSI) и невропатической составляющей боли (опросник PainDETECT). ЦС – центральная сенситизация; НКБ – невропатический компонент боли

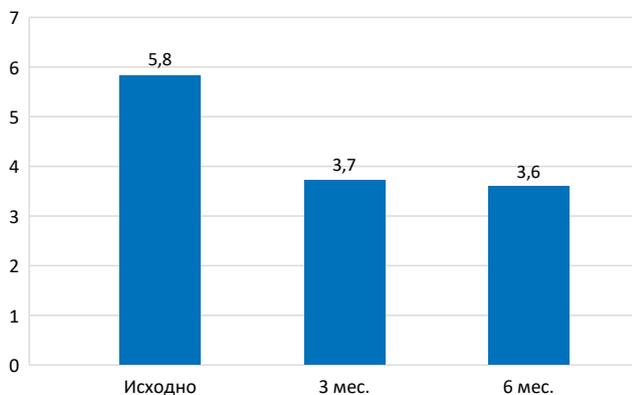


Рис. 3. Динамика активности РА на фоне приема ТОФА (DAS28-СРБ)

в группе пациентов, исходно имевших недостаточный ответ на ГИБП, – на $24,9 \pm 2,48$ мм (в группах плацебо – на $10,5 \pm 1,17$ и $8,26 \pm 2,41$ мм соответственно) [5].

Важно отметить, что анальгетическое действие ТОФА коррелировало с улучшением других PRO – ООАЗ, нарушением функции и утомляемостью [3]. Этот результат был отмечен и в нашем исследовании: уменьшение боли сопровождалось положительной динамикой параметров физической и социальной активности пациентов, оцениваемых в опроснике ВРІ.

Важным результатом нашей работы следует считать подтверждение влияния ТОФА на проявления ЦС, оцениваемого с помощью опросника CSI. В ходе лечения отмечалась выраженная и статистически значимая динамика данного показателя. Это может рассматриваться как подтверждение специфического воздействия ингибиторов JAK на развитие хронической боли. Как было представлено выше, через ВСП JAK/STAT происходит активация клеток, участвующих в развитии аутоиммунного воспаления, а также экспрессия генов, ответственных за синтез биологически активных субстанций, участвующих в формировании периферической гипералгезии и ЦС – циклооксигеназы 2, матричной протагландин Е2-синтазы, матриксных металлопротеиназ (ММП), субстанции Р, фактора роста нервов, и др. Блокада данного ВСП препятствует развитию цитокин-опосредованных нейропластических изменений

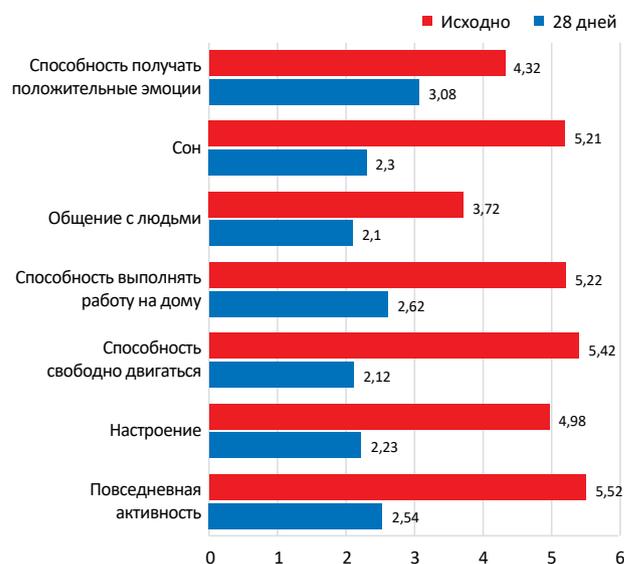


Рис. 2. Динамика влияния болевых ощущений на параметры физической и социальной активности пациентов РА на фоне приема ТОФА: опросник ВРІ, ВАШ (где «0» – не влияли, «10» – влияли очень сильно)

ноцицептивных нейронов – в частности связанных с гиперпродукцией интерлейкина б и затрагивающих как задние рога спинного мозга, так и вышележащие отделы нервной системы [6–8].

В настоящем исследовании было показано, что использование ТОФА обеспечивает существенное снижение активности РА – к 3-му месяцу терапии число больных, достигших уровня DAS28-СРБ $\leq 3,2$, составило 64,4%. Конечно, следует учесть, что столь высокий клинический результат отчасти определяется открытым наблюдательным характером настоящего исследования и должен рассматриваться с учетом известных ограничений, связанных с дизайном подобных работ. Необходимо заметить, что данные двойных слепых РКИ показывают более скромные результаты. С другой стороны, ранее опубликованные российские работы – фрагмент исследования РЕМАРКА (Российское исследование метотрексата и биологических препаратов при раннем активном артрите), многоцентровое исследование ТОФА у больных РА, резистентных к синтетическим и биологическим БПВП, регистр ОРЕЛ (данные до 2017 г.) – демонстрируют сходные результаты: достижение низкой активности по индексу DAS28 у 68,8%, 60,0% и 74,4% пациентов соответственно [11].

Мы показали статистически значимую корреляцию между ранним хорошим ответом на ТОФА (снижение боли на 50% и более через 28 дней) и достижением низкой активности РА через 3 и 6 месяцев после начала терапии. Этот результат четко отражает взаимосвязь между болью и иммунными нарушениями, лежащими в основе развития и прогрессирования РА [12]. Поэтому выраженное снижение боли в первые дни и недели приема ТОФА подтверждает целенаправленное патогенетическое действие данного препарата на основной патогенетический механизм РА.

Вероятно, ранний клинический ответ на ТОФА (уменьшение боли) следует рассматривать как предиктор хорошего результата длительного применения этого

препарата в отношении снижения активности РА, что весьма ценно для реальной клинической практики.

В ряде зарубежных работ также была отмечена корреляция между снижением боли и достижением низкой активности РА на фоне использования ингибиторов JAK и ГИБП [13, 14]. В частности, V. Strand и соавт. [15] в ходе оценки результатов РКИ ORAL Sync выявили статистически значимую корреляцию между улучшением показателей PRO (боль, утомляемость, нарушение функции) через 3 месяца приема ТОФА и снижением активности РА по SDAI через 12 месяцев.

Таким образом, полученные нами данные подтверждают высокий анальгетический потенциал ТОФА, который связан со способностью не только подавлять аутоиммунное воспаление, но и влиять на центральные механизмы формирования хронической боли. Уменьшение боли в первые недели приема ТОФА четко коррелирует с достижением низкой активности РА через 3 и 6 месяцев, что позволяет рассматривать ранний клинический ответ на ТОФА

в качестве предиктора более отдаленных результатов применения этого препарата. Требуются дальнейшие масштабные контролируемые исследования для изучения взаимосвязи между анальгетическим эффектом ТОФА и его влиянием на прогрессирование РА.

Прозрачность исследования

Статья спонсируется компанией «Пфайзер». 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. 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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Лила АМ. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть I). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):62-79. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Lila AM. Efficacy and safety of tofacitinib for immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (Part I). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):62-79 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-62-79
2. Wang F, Sun L, Wang S, Davis JM 3rd, Matteson EL, Murad MH, et al. Efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib for rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(7):1404-1419. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.01.039
3. Strand V, Kaine J, Alten R, Wallenstein G, Diehl A, Shi H, et al. Associations between Patient Global Assessment scores and pain, physical function, and fatigue in rheumatoid arthritis: A post hoc analysis of data from phase 3 trials of tofacitinib. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):243. doi: 10.1186/s13075-020-02324-7
4. Hilgsmann M, Rademacher S, Kaal KJ, Banskack N, Harrison M. The use of routinely collected patient-reported outcome measures in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(3):357-366. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.03.006
5. Ogdie A, de Vlam K, McInnes IB, Mease PJ, Baer P, Lukic T, et al. Efficacy of tofacitinib in reducing pain in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *RMD Open*. 2020;6(1):e001042. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001042
6. Crispino N, Ciccia F. JAK/STAT pathway and nociceptive cytokine signalling in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(3):668-675.
7. Seifert O, Baerwald C. Interaction of pain and chronic inflammation. *Z Rheumatol*. 2021;80(3):205-213. doi: 10.1007/s00393-020-00951-8
8. Adami G, Gerratana E, Atzeni F, Benini C, Vantaggiato E, Rotta D, et al. Is central sensitization an important determinant of functional disability in patients with chronic inflammatory arthritides? *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X21993252. doi: 10.1177/1759720X21993252
9. Каратеев АЕ, Филатова ЕС, Погожева ЕЮ, Амирджанова ВН, Насонов ЕЛ, Лила АМ, и др. Очень ранний клинический ответ при лечении ингибитором янус-киназы тофацитинибом у больных активным ревматоидным артритом: динамика боли и элементов центральной сенситизации. *Современная ревматология*. 2020;14(2):69-75. [Karateev AE, Filatova ES, Pogozheva EYu, Amirjanova VN, Nasonov EL, Lila AM, et al. A very early clinical response to treatment with the Janus kinase inhibitor tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis: the dynamics of pain and central sensitization elements. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):69-75 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-69-75
10. Жилиев ЕВ, Лукина ГВ, Кольцова ЕН, Шмидт ЕИ, Лыткина КА. К вопросу о клинической значимости прямого обезболивающего эффекта таргетных препаратов у больных ревматоидным артритом. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(8):483-486. [Zhilyaev EV, Lukina GV, Koltsova EN, Shmidt EI, Lytkina KA. Clinical significance of the direct analgesic effect of targeted medications in patients with rheumatoid arthritis. *Russian Medical Review*. 2020;4(8):483-486 (In Russ.)]. doi: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-483-486
11. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ. Место таргетных синтетических препаратов в лечении ревматических заболеваний: фокус на тофацитиниб. *Медицинский совет*. 2020;(2):83-94. [Karateev DE, Luchikhina EL. The role of targeted synthetic drugs in the treatment of rheumatic diseases: focus on tofacitinib. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(2):83-94 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-83-94
12. Harrington R, Al Nokhatha SA, Conway R. JAK inhibitors in rheumatoid arthritis: An evidence-based review on the emerging clinical data. *J Inflamm Res*. 2020;13:519-531. doi: 10.2147/JIR.S219586
13. Fautrel B, Kirkham B, Pope JE, Takeuchi T, Gaich C, Quebe A, et al. Effect of baricitinib and adalimumab in reducing pain and improving function in patients with rheumatoid arthritis in low disease activity: Exploratory analyses from RA-BEAM. *J Clin Med*. 2019;8(9):1394. doi: 10.3390/jcm8091394
14. Corominas H, Alegre C, Narváez J, Fernández-Cid CM, Torrente-Segarra V, Gómez MR, et al. Correlation of fatigue with other disease related and psychosocial factors in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: ACT-AXIS study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(26):e15947. doi: 10.1097/MD.00000000000015947
15. Strand V, Kremer JM, Gruben D, Krishnaswami S, Zwillich SH, Wallenstein GV. Tofacitinib in combination with conventional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: Patient-reported outcomes from a phase III randomized controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(4):592-598. doi: 10.1002/acr.23004

Каратеев А.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>
Погожева Е.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>
Амирджанова В.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>
Филатова Е.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2475-8620>
Лиля А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
Мазуров В.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>
Самигуллина Р.Р. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6341-3334>
Дадалова А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5656-2916>
Дё А.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7840-8730>
Чакиева Д.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3964-022X>
Баранов А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>
Лапкина Н.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2692-399X>
Кольцова Е.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5202-4878>
Кирюхина Н.А. ORCID:
Щендригин И.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2386-355X>
Расевич Т.Г. ORCID:
Давыдова А.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0144-8881>
Семизарова И.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1393-4059>
Шафиева И.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0475-8391>
Башкова И.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3509-1072>
Бобрикова Д.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5636-3615>
Муртазалиева Д.А. ORCID:
Кушнир И.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2405-2342>
Калинина Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1762-6056>
Сальникова Т.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5206-5357>
Марусенко И.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5407-2622>
Семагина О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4184-8134>
Виноградова И.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5052-912X>
Кречикова Д.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1207-6144>
Семченкова М.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1355-2835>
Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Динамика уровня кальпротектина у пациентов с ревматоидным артритом на фоне терапии биоаналогом ритуксимаба (Ацеллбия «Биокад»)

А.С. Авдеева¹, М.В. Черкасова¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАОУ 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: Авдеева Анастасия Сергеевна, 9056249400@mail.ru

Contacts: Anastasia Avdeeva, 9056249400@mail.ru

Поступила 10.03.2021
Принята 25.05.2021

Цель исследования – изучить взаимосвязь уровня кальпротектина (КП) с активностью ревматоидного артрита (РА), уровнем острофазовых показателей, провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста, а также оценить его динамику на фоне терапии биоаналогом ритуксимаба (РТМ).

Материал и методы. Обследовано 20 больных с РА. Всем больным проведено по 2 инфузии РТМ (Ацеллбия®) в дозе 600 мг внутривенно с интервалом в 2 недели на фоне терапии метотрексатом (МТ). Содержание кальпротектина в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа.

Результаты. До начала терапии РТМ индексы DAS28 (5,6 [4,9–6,8]), SDAI (27,17 [23,08–39,9]) и CDAI (26,6 [22,25–37,0]) соответствовали высокой активности РА. Снижение активности заболевания регистрировалось через 12 и 24 недели терапии: значения DAS28 составили 4,28 [3,24–4,75] и 4,14 [3,11–4,66] соответственно ($p < 0,05$). До начала терапии у пациентов с РА отмечался более высокий уровень КП по сравнению со здоровыми донорами – 9,68 (4,5–21,5) и 2,39 (1,52–4,45) мкг/мл соответственно ($p < 0,05$). На фоне терапии РТМ отмечалось статистически значимое снижение уровня КП через 12 недель после первой инфузии: по группе в целом – на 26,5%, среди пациентов с умеренным эффектом или отсутствием эффекта терапии – на 32,7% от исходного.

Заключение. Уровень КП статистически значимо снижается на фоне терапии и может быть использован для мониторинга эффективности терапии. Прогностическое значение данного лабораторного показателя требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ритуксимаб, биоаналог ритуксимаба, кальпротектин, активность заболевания

Для цитирования: Авдеева АС, Черкасова МВ, Насонов ЕЛ. Динамика уровня кальпротектина у пациентов с ревматоидным артритом на фоне терапии биоаналогом ритуксимаба (Ацеллбия «Биокад»). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):401–405.

DYNAMICS OF THE LEVEL OF CALPROTECTIN IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS DURING RITUXIMAB BIOSIMILAR (ACELLBIA “BIOCAD”) THERAPY

Anastasia S. Avdeeva¹, Mariya V. Cherkasova¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

Objective. To study the relationship between the level of calprotectin (CP) and RA activity, the level of acute phase reactants, proinflammatory cytokines, chemokines and growth factors, to assess its dynamics during rituximab (RTM) biosimilar therapy.

Material and methods. 20 patients with RA were examined. All patients received 2 intravenous infusions of RTM (Acellbia®) at a dose of 600 mg with an interval of 2 weeks against the background of methotrexate therapy. The level of CP in blood serum was measured by ELISA.

Results. Before starting DAS28 (5.6 [4.9–6.8]), SDAI (27.17 [23.08–39.9]) and CDAI (26.6 [22.25–37.0]) corresponded to the high disease activity. A decrease in disease activity was noted after 12 and 24 weeks of therapy: the DAS28 value was 4.28 [3.24–4.75] and 4.14 [3.11–4.66], respectively ($p < 0.05$). Before the start of therapy, patients with RA had a higher CP level compared with healthy donors 9.68 (4.5–21.5) and 2.39 (1.52–4.45) µg/ml, respectively ($p < 0.05$). Against the background of RTM therapy, there was a decrease in the CP level 12 weeks after the first infusion of the drug in the group as a whole by 26.5% from the initial level, among patients with moderate/no effect of therapy – by 32.7% from the initial level.

Conclusion. The CP level significantly decreases during therapy and can be used to monitor the effectiveness of therapy. The predictive value of this laboratory parameter requires further study.

Key words: rheumatoid arthritis, rituximab, rituximab biosimilar, calprotectin, disease activity

For citation: Avdeeva AS, Cherkasova MV, Nasonov EL. Dynamics of the level of calprotectin in patients with rheumatoid arthritis during rituximab biosimilar (Acellbia “Biocad”) therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):401–405 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-401-405

Кальпротектин (КП) относится к семейству лейкоцитарных белков S100. КП – нековалентный гетеродимер с молекулярной массой 36,5 кДа, состоящий из двух белковых кальций-связывающих молекул – S100A8 и S100A9 (MRP14/MRP8, кальгранулин A/B), – кодируемых геном, расположенным на хромосоме 1q21 [1]. КП содержит

цинк-связывающие домены, благодаря чему обладает антимикробной активностью. MRP14/MRP8 – основной внутриклеточный белок нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов, в цитозоле которых его содержание составляет 40–60% от общего количества протеинов; в цитоплазме лимфоцитов он практически отсутствует. КП является

эндогенным лигандом toll-like рецептора 4 (TLR-4); оказывает провоспалительный эффект на фагоциты, эндотелиальные клетки *in vitro* и способствует развитию воспалительного процесса *in vivo* [1–8]. Он также является важным медиатором многих регуляторных функций, таких как хемотаксис, активация дегрануляции и фагоцитоза нейтрофилов, ингибция синтеза иммуноглобулинов, пролиферации и дифференцировки клеток [4–6]. Наряду с его классической ролью в качестве эндогенного активатора врожденного иммунитета, КП может служить связующим звеном между воспалением и адаптивным иммунным ответом [1]. При активации антигенпрезентирующих клеток (АПК) КП способствует индукции аутореактивных CD8⁺-Т-лимфоцитов [3]. КП участвует в костимуляции при взаимодействии CD40/CD40-лиганд, что приводит к потере когерентности Т-лимфоцитов [3].

КП поддерживает хроническое воспаление, активируя эндотелий и усиливая миграцию нейтрофилов в воспаленную синовию. На экспериментальных моделях артрита был выявлен существенный вклад MRP8/14 в развитие синовиального воспаления и лейкоцитарной инфильтрации [1, 5]. Большинство исследований указывают на то, что уровень КП в синовиальной жидкости при ревматоидном артрите (РА) выше, чем при остеоартрите [5–8]. Учитывая низкую молекулярную массу молекулы КП (36,5 кДа), она может легко диффундировать из мест воспаления и определяться в периферическом кровотоке, однако период полураспада КП в плазме составляет в среднем около 5 часов [9]. Предполагается, что MRP8/14 является потенциально более чувствительным биомаркером активности ревматических заболеваний, чем классические острофазовые показатели, такие как скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивный белок (СРБ), поскольку он непосредственно отражает воспаление в синовиальной оболочке [10–14]. В настоящее время КП рассматривается как потенциальный острофазовый маркер при многих воспалительных и аутоиммунных болезнях. Получены данные, подтверждающие важную роль MRP14/MRP8 при ожирении, сахарном диабете 2-го типа, сердечно-сосудистых и ряде других заболеваний [1, 11–13].

Таблица 1. Клинико-иммунологическая характеристика больных РА (n=20)

Показатель	Значение
Пол: мужчины/женщины, n (%)	2 (10)/18(90)
Возраст (годы), Me [25–75-й перцентили]	61,5 [54,0–66,5]
Длительность заболевания (мес.), Me [25–75-й перцентили]	39,5 [20,0–84,0]
Рентгенологическая стадия: I/II/III/IV, n (%)	2 (10)/13 (65)/4 (20)/1 (5)
ФК I/II/III/IV, n (%)	4 (20)/11 (55)/5 (25)/0
DAS28, Me [25–75-й перцентили]	5,6 [4,9–6,8]
HAQ, Me [25–75-й перцентили]	1,7 [1,2–2,3]
СОЭ (мм/ч (W)), Me [25–75-й перцентили]	45,0 [19,5–80,0]
СРБ (мг/мл), Me [25–75-й перцентили]	12,3 [8,9–42,5]
IgM РФ (МЕ/мл), Me [25–75-й перцентили]	197,0 [83,2–492,5]
Позитивный, n (%)	18 (90)
Негативный, n (%)	2 (10)
АЦЦП (Ед/мл), Me [25–75-й перцентили]	161,8 [98,3–300,0]
Позитивный, n (%)	20 (100)

Цель исследования – изучить взаимосвязь уровня кальпротектина с активностью ревматоидного артрита, содержанием острофазовых показателей, провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста, а также оценить его динамику на фоне терапии биоаналогом ритуксимаба.

Материал и методы

Обследовано 20 больных РА, соответствующих критериям ACR/EULAR (2010), наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (табл. 1). Как видно из таблицы, большинство больных были женского пола, среднего возраста, с длительным течением заболевания (Me=39,5 мес.), серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ) класса IgM и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП); имели высокую активность воспалительного процесса, II или III рентгенологическую стадию, II функциональный класс, умеренное нарушение жизнедеятельности; до начала терапии Ацеллбией® получали метотрексат (МТ) в стабильной дозе (Me=15 [10; 17,5] мг) в течение не менее 4 недель, а также нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикоиды (ГК) до 10 мг/сутки в пересчете на преднизолон без достаточного терапевтического эффекта.

Всем больным проведено по 2 инфузии ритуксимаба (РТМ) (Ацеллбия®) в дозе 600 мг внутривенно с интервалом в 2 нед. на фоне терапии МТ, НПВП и ГК. Клинические показатели анализировались непосредственно перед началом терапии, через 12 и 24 недели после первой инфузии. Для оценки эффективности использовали критерии EULAR (индекс DAS28). Ремиссию заболевания оценивали по индексу DAS28.

Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма ≤30 мм/ч). Сывороточную концентрацию СРБ и IgM РФ измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия), при этом для определения СРБ использовался высокочувствительный тест с латексным усилением (чувствительность – 0,175 мг/л). Нормальный уровень СРБ в сыворотке крови составлял ≤5,0 мг/л. По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM РФ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл. Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов реагентов (Axis-Shield, Великобритания) (верхняя граница нормы – 5,0 ЕД/мл). Определение концентрации IgA РФ и антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) в сыворотке крови проводили методом ИФА с использованием коммерческих наборов реагентов (ORGENTEC Diagnostika, Германия). Согласно рекомендациям фирмы-изготовителя, верхняя граница нормы для IgA РФ и АМЦВ составляла 20,0 ЕД/мл. Содержание КП в сыворотке крови определялось методом ИФА с помощью коммерческого набора реагентов Bulhmann Laboratories AG (Швейцария). При исследовании 30 сывороток здоровых доноров верхняя граница нормы составила <7,83 мкг/мл. С помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex Array System (BIO-RAD, США) в сыворотке крови исследовалась концентрация 27 цитокинов, включая: интерлейкин (ИЛ) 1β; антагонист рецептора (Ра) ИЛ-1; ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17; Eotaxin;

фактор роста фибробластов (ФРФ); гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (ГКСФ); гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМКСФ); интерферон (ИФН) γ ; ИФН- γ -индуцируемый белок (ИБ-10); моноцитарный хемотаксический белок (МХБ-1); макрофагальный белок воспаления (МБВ) 1 α и МБВ-1 β ; тромбоцитарный фактор роста (ТФР) β ; хемокин, выделяемый Т-клетками при активации (RANTES); фактор некроза опухолей (ФНО) α ; сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР). Верхняя граница нормы при исследовании 30 сывороток здоровых доноров составила (пг/мл): ИЛ-1 β – 10,2; ИЛ-1 ρ а – 1287,4; ИЛ-2 – 153,6; ИЛ-4 – 10,9; ИЛ-5 – 10,6; ИЛ-6 – 39,6; ИЛ-7 – 287,7; ИЛ-8 – 50,2; ИЛ-9 – 307,5; ИЛ-10 – 554,6; ИЛ-12 – 53,6; ИЛ-13 – 110,4; ИЛ-15 – 66,8; ИЛ-17 – 471,3; Eotaxin – 1616; ФРФ – 71,8; ГКСФ – 52,5; ГМКСФ – 261,1; ИФН- γ – 4298,7; ИБ-10 – 20219,7; МХБ-1 – 280,1; МБВ-1 α – 42,7; МБВ-1 β – 165,9; ФНО- α – 145,9; СЭФР – 7693,1. Исследуемые сыворотки хранили при -70°C .

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

Результаты

До начала терапии РТМ медиана индекса DAS28 составляла 5,6 [4,9–6,8], индекса SDAI – 27,17 [23,08–39,9], индекса CDAI – 26,6 [22,25–37]. Снижение активности заболевания регистрировалось через 12 и 24 недели после начала терапии, когда медиана DAS28 составила 4,28 [3,24–4,75] и 4,14 [3,11–4,66] соответственно ($p < 0,05$). К 24-й неделе терапии РТМ хороший/удовлетворительный эффект по критериям EULAR регистрировался у 17 (85%) пациентов; ремиссия по DAS28 ($< 2,6$) была достигнута у 4 (20%) больных, по SDAI ($\leq 3,3$) – у 2 (10%), по CDAI ($\leq 2,8$) – у 1 (5%). На 12-й неделе исследования доля больных, достигших 20%-го улучшения, согласно критериям ACR (ACR20), составила 70%, 50%-го улучшения (ACR50) – 55%, 70%-го улучшения – 5%; на 24-й неделе эти показатели составили 75%, 45% и 15% соответственно.

До начала терапии у пациентов с РА отмечался статистически значимо более высокий уровень КП по сравнению со здоровыми донорами. Его медиана составила 9,68 [4,5–21,5] и 2,39 [1,52–4,45] мкг/мл соответственно ($p < 0,05$). Отмечалась позитивная корреляция содержания КП с индексом DAS28 ($r = 0,7$; $p = 0,0001$), СОЭ ($r = 0,74$; $p = 0,0001$),

уровнем СРБ ($r = 0,71$; $p = 0,0001$), ММП-3 ($r = 0,89$; $p = 0,0001$), ИЛ-2 ($r = 0,45$; $p = 0,04$), ИЛ-6 ($r = 0,79$; $p = 0,0001$), ИЛ-8 ($r = 0,55$; $p = 0,01$), ИЛ-15 ($r = 0,5$; $p = 0,02$), МХБ-1 ($r = 0,54$; $p = 0,01$), ФНО- α ($r = 0,49$; $p = 0,02$) и СЭФР ($r = 0,53$; $p = 0,02$).

На фоне терапии РТМ отмечалось статистически значимое снижение уровня КП через 12 недель после первой инфузии препарата по группе в целом на 26,5% от исходного уровня, среди пациентов с удовлетворительным эффектом/отсутствием эффекта терапии – на 32,7% от исходного уровня. В группе больных, хорошо ответивших на терапию, динамика была статистически не значима, что, вероятно, было связано с небольшим числом обследованных больных (табл. 2).

Статистически значимой разницы в исходном уровне КП среди пациентов, достигших и не достигших ремиссии заболевания к 24-й неделе терапии, а также ответивших и не ответивших на терапию, выявлено не было ($p > 0,06$).

Обсуждение

Полученные нами данные свидетельствуют о важной роли КП в оценке активности заболевания. В нашей группе больных РА концентрация КП была статистически значимо выше по сравнению со здоровыми донорами. Отмечалась статистически значимая корреляционная взаимосвязь содержания КП с уровнем острофазовых показателей и DAS28. В литературе представлены сходные данные о важной роли КП в мониторинге активности РА, выявлении субклинического воспаления и прогнозировании обострений заболевания [15–17]. М. К. Jonsson и соавт. [18, 19] проанализировали взаимосвязь уровня КП с СОЭ, концентрацией СРБ, а также с клиническими показателями активности воспаления. В анализ были включены 230 пациентов с ранним РА, не получавших предшествующей терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП); 61% составляли женщины с умеренной активностью заболевания; средний возраст больных $50,9 \pm 13,7$ года (данные исследования ARCTIC). Медиана исходного уровня КП составила 1045 [567–2235] мкг/л и статистически значимо снижалась на фоне терапии (до 485 [296–805] мкг/л к 12-му месяцу лечения). Выявлялась статистически значимая корреляция между уровнем КП и СОЭ ($r = 0,51$), концентрацией СРБ ($r = 0,66$), а также клиническими показателями активности заболевания исходно и через 12 месяцев. Отмечалась статистически значимая разница в уровне КП в группах пациентов, достигших и не достигших ремиссии по SDAI, на фоне терапии ($p < 0,05$). По данным многофакторного анализа, КП являлся независимым фактором рентгенологического прогрессирования через 2 года после начала наблюдения. Сходные данные о важной роли КП в мониторинге активности заболевания были получены А. Ф. Soliman и соавт. [20] при изучении уровня данного показателя у 32 пациентов с ранним РА. Исходный уровень КП в сыворотках пациентов был статистически значимо выше по сравнению

Таблица 2. Динамика уровня кальпротектина на фоне терапии РТМ, Me [25–75-й процентиля]

Показатель	Недели	Группа в целом (n=20)	Ответившие на терапию (n=17)	Хороший ответ (n=5)	Удовлетворительный ответ/нет ответа (n=15)
	0	9,68 [4,5–21,5]	9,48 [4,7–18,9]	6,58 [4,7–9,48]	11,9 [3,8–27,0]
КП, мкг/мл	12	7,12 [5,24–9,59]*	7,38 [5,44–9,45]	6,87 [5,04–7,38]	8,07 [5,44–9,74]*
	24	9,52 [4,1–14,05]	9,27 [3,42–15,48]	4,74 [2,2–11,36]	9,77 [5,01–15,48]

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем

со здоровыми донорами (3057 ± 1527 и 1268 ± 511 нг/л соответственно) и снижался на фоне терапии ($p < 0,05$). Отмечалась положительная корреляция концентрации КП с СОЭ ($r = 0,646$), СРБ ($r = 0,5$) и DAS28 ($r = 0,61$). Результаты ROC-анализа продемонстрировали. По данным ROC-анализа было выявлено, что уровень КП более 1310 нг/л является чувствительным маркером активности заболевания (AUC=0,513). J. Inciarte-Mundo и соавт. [21] при обследовании 87 пациентов с РА, получающих различные ингибиторы ФНО- α , выявили статистически значимую разницу в уровне КП между группами пациентов с ремиссией и низкой активностью заболевания, а также обратную взаимосвязь с уровнем лекарственного препарата в периферическом кровотоке. В другом исследовании эти авторы анализировали взаимосвязь содержания КП с СОЭ, СРБ и показателями активности заболевания у 33 пациентов с РА, получавших тоцилизумаб (ТЦЗ) [22]. Были получены сходные данные о более высоком уровне КП в сыворотках пациентов с РА, а также выявлена более выраженная корреляция уровня КП с показателями активности заболевания по сравнению с СРБ и СОЭ. Н. Hammeг и соавт. [23] также была установлена корреляция данного биомаркера с активностью заболевания и его важная роль в качестве независимого предиктора рентгенологического прогрессирования деструктивных изменений в суставах [23].

Мониторинг уровня КП имеет важное значение для прогнозирования эффективности терапии БПВП и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). В нашей работе концентрация КП статистически значимо снижалась через 12 недель после начала терапии РТМ. I. Choi и соавт. [24] изучали роль КП в мониторинге эффективности терапии различными ГИБП и прогнозировании ее результатов. В исследовании были включены 170 пациентов с РА, получавших РТМ ($n = 24$), инфликсимаб ($n = 60$) и адалимумаб ($n = 86$). Исходный уровень MRP 8/14 был статистически значимо выше в группе пациентов, «ответивших» на терапию, независимо от используемого лекарственного препарата. По данным логистического регрессионного анализа было установлено, что исходный уровень MRP 8/14 более 1665 нг/мл ассоциировался с ответом на терапию РТМ через 24 недели лечения (отношение шансов (ОШ)=55; $p = 0,002$). При сравнении прогностической ценности клинических параметров (число болезненных и припухших суставов, DAS28), лабораторных биомаркеров (СОЭ, СРБ, РФ и АЦЦП) уровень MRP 8/14 оказался единственным независимым предиктором эффективности терапии РТМ (ОШ=210,21; $p = 0,002$). В этой же когорте пациентов S. Naig и соавт. [25] была выявлена взаимосвязь между исходно более высоким уровнем MRP 8/14, DAS28 и ответом на терапию РТМ через 24 недели после первой инфузии препарата. Интересные данные были получены I. Choi и соавт. [26] при анализе уровня MRP 8/14 в группе из 139 пациентов с РА на фоне терапии ингибиторами ФНО- α и РТМ. Проанализировав стандартизованную медиану ответа (отношение изменения уровня ко времени) авторы пришли к выводу о целесообразности мониторинга уровня MRP 8/14 для прогнозирования эффективности терапии РА.

L. Tweehuysen и соавт. [27] оценили роль КП в прогнозировании эффективности терапии различными ингибиторами ФНО- α ($n = 125$). Лица, ответившие на терапию, на терапию показали более высокие исходные уровни КП по сравнению с не ответившими на лечение – 985 и 645 нг/мл соответственно ($p = 0,04$). Клиническое значение динамики концентрации КП изучено также в рамках исследования ЭТАЛОН [28]. Отмечена статистически значимая корреляция между концентрацией КП и СОЭ, уровнем СРБ, числом припухших суставов, индексом DAS28. На фоне терапии ЭТЦ установлено статистически значимое снижение концентрации КП по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,0001$) через 12 и 25 недель, особенно у пациентов, достигших ACR50 и ACR70. Однако исходный уровень КП не позволял прогнозировать эффективность терапии этанерцептом (ЭТЦ). Н. Monciffе и соавт. [29] проанализировали информативность определения КП для прогнозирования эффективности терапии МТ в группе из 87 пациентов с ювенильным ревматоидным артритом. Авторы выявили статистически значимую взаимосвязь между эффективностью терапии МТ и более высоким исходным уровнем КП в сыворотке крови. При проведении многофакторного анализа уровень КП более 3000 нг/мл ассоциировался с достижением ответа ACR50 (ОШ=16,07; 95% доверительный интервал (ДИ): 2,00–129,3), в отличие от других изучаемых параметров (СРБ, СОЭ, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-18 и ФНО- α). Противоположные данные были получены S. Smith и соавт. [30], анализировавшими взаимосвязь между уровнем S100A9 и эффективностью терапии ЭТЦ в группе из 236 пациентов с РА. При проведении логистического регрессионного анализа авторы не выявили взаимосвязи между эффективностью терапии и уровнем S100A9 в сыворотке крови ($p > 0,05$). В нашей группе пациентов также не удалось выявить взаимосвязи между эффективностью терапии РТМ и исходным содержанием КП в сыворотке крови, что, возможно, было связано с малой численностью пациентов.

Таким образом, КП можно рассматривать в качестве полезного маркера, отражающего активность заболевания. Уровень КП статистически значимо снижается на фоне терапии и может быть использован для мониторинга эффективности терапии. Прогностическое значение данного лабораторного показателя требует дальнейшего изучения.

Прозрачность исследования

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.

Источник финансирования

Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме № АААА-А20-120040190015-5.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ometto F, Friso L, Astorri D, Botsios C, Raffener B, Punzi L, et al. Calprotectin in rheumatic diseases. *Exp Biol Med.* 2017;242:859–873. doi: 10.1177/1535370216681551
- Chen YS, Yan W, Geczy CL, Brown MA, Thomas R. Serum levels of soluble receptor for advanced glycation end products and of S100 proteins are associated with inflammatory, autoantibody, and

- classical risk markers of joint and vascular damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R39. doi: 10.1186/ar2645
3. Loser K, Vogl T, Voskort M, Lueken A, Kupas V, Nacken W, et al. The Toll-like receptor 4 ligands Mrp8 and Mrp14 are crucial in the development of autoreactive CD8+ T cells. *Nat Med*. 2010;16:713-717. doi: 10.1038/nm.2150
 4. Newton RA, Hogg N. The human S100 protein MRP-14 is a novel activator of the beta 2 integrin Mac-1 on neutrophils. *J Immunol*. 1998;160:1427-1435.
 5. Uchida T, Fukawa A, Uchida M, Fujita K, Saito K. Application of a novel protein biochip technology for detection and identification of rheumatoid arthritis biomarkers in synovial fluid. *J Proteome Res*. 2002;1:495-499. doi: 10.1021/pr025531w
 6. van Lent PL, Grevers L, Blom AB, Sloetjes A, Mort JS, Vogl T, et al. Myeloid-related proteins S100A8/S100A9 regulate joint inflammation and cartilage destruction during antigen-induced arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1750-1758. doi: 10.1136/ard.2007.077800
 7. Viemann D, Strey A, Janning A, Jurk K, Klimmek K, Vogl T, et al. Myeloid-related proteins 8 and 14 induce a specific inflammatory response in human microvascular endothelial cells. *Blood*. 2005;105:2955-2962. doi: 10.1182/blood-2004-07-2520
 8. Vogl T, Ludwig S, Goebeler M, Strey A, Thorey IS, Reichelt R, et al. MRP8 and MRP14 control microtubule reorganization during transendothelial migration of phagocytes. *Blood*. 2004;104:4260-4268. doi: 10.1182/blood-2004-02-0446
 9. Averill MM, Barnhart S, Becker L, Li X, Heinecke JW, Leboeuf RC, et al. S100A9 differentially modifies phenotypic states of neutrophils, macrophages, and dendritic cells: implications for atherosclerosis and adipose tissue inflammation. *Circulation*. 2011;123:1216-1226. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.985523
 10. Chih-Ru L, Tong-You WW, Hsien-Yu T, Ying-Ta W, Pei-Yu W, Shui-Tein C. Glycosylation-dependent interaction between CD69 and S100A8/S100A9 complex is required for regulatory T-cell differentiation. *FASEB J*. 2015;29:5006-5017. doi: 10.1096/fj.15-273987
 11. Kopeć-Mędrak M, Widuchowska M, Kucharz E. Calprotectin in rheumatic diseases: a review. *Reumatologia*. 2016;54:6. doi: 10.5114/ reum.2016.64907
 12. Morrow DA, Wang Y, Croce K, Sakuma M, Sabatine MS, Gao H, et al. Myeloid-related protein 8/14 and the risk of cardiovascular death or myocardial infarction after an acute coronary syndrome in the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy: Thrombolysis in Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI 22) trial. *Am Heart J*. 2008;155(1):49-55. doi: 10.1016/j.ahj.2007.08.018
 13. Peng WH, Jian WX, Li HL, Hou L, Wei YD, Li WM, et al. Increased serum myeloid-related protein 8/14 level is associated with atherosclerosis in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:41. doi: 10.1186/1475-2840-10-41
 14. García-Arias M, Pascual-Salcedo D, Ramiro S, Ueberschlag ME, Jermann TM, Cara C, et al. Calprotectin in rheumatoid arthritis. *Mol Diagn Ther*. 2013;17:49-56. doi: 10.2478/jtim-2019-0026
 15. Foell D, Wulffraat N, Wedderburn LR, Wittkowski H, Frosch M, Gerss J, et al. Methotrexate withdrawal at 6 vs 12 months in juvenile idiopathic arthritis in remission: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2010;303:1266-1273. doi: 10.1001/jama.2010.375
 16. Holzinger D, Frosch M, Kastrup A, Prince FH, Otten MH, Van Suijlekom-Smit LW, et al. The Toll-like receptor 4 agonist MRP8/14 protein complex is a sensitive indicator for disease activity and predicts relapses in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:974-980. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200598
 17. Wittkowski H, Kuemmerle-Deschner JB, Austermann J, Holzinger D, Goldbach-Mansky R, Gramlich K, et al. MRP8 and MRP14, phagocyte-specific danger signals, are sensitive biomarkers of disease activity in cryopyrin-associated periodic syndromes. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:2075-2081. doi: 10.1136/ard.2011.152496
 18. Jonsson MK, Hammer HB, Nordal HH, Aga AB, Olsen IC, Brokstad KA, et al. Calprotectin levels correlate with inflammation in early rheumatoid arthritis before disease-modifying antirheumatic drug treatment and after 12 months of treatment [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68(Suppl 10).
 19. Jonsson MK, Sundlisæter NP, Nordal HH, Hammer HB, Aga AB, Olsen IC, et al. Calprotectin as a marker of inflammation in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:2031-2037. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211695
 20. Solimana A, Elnadya B, Shaker R, Mansour A. Potential role of calprotectin as a monitoring biomarker for clinical and sonographic activity and treatment outcome in recent-onset rheumatoid arthritis. *Egypt Rheumatol Rehabil*. 2016;43:3. doi: 10.4103/1110-161X.189824
 21. Inciarte-Mundo J, Victoria Hernández M, Ruiz-Esquivé V, Raquel Cabrera-Villalba S, Ramirez J, Cuervo A, et al. Serum calprotectin versus acute-phase reactants in the discrimination of inflammatory disease activity in rheumatoid arthritis patients receiving tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Care Res*. 2016;68:899-906. doi: 10.1002/acr.22795
 22. Inciarte-Mundo J, Ruiz-Esquivé V, Hernández MV, Cañete JD, Cabrera-Villalba SR, Ramirez J, et al. Calprotectin more accurately discriminates the disease status of rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab than acute phase reactants. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:2239-2243. doi: 10.1093/rheumatology/kev251
 23. Hammer HB, Odegard S, Fagerhol MK, Landewé R, van der Heijde D, Uhlig T, et al. Calprotectin (a major leucocyte protein) is strongly and independently correlated with joint inflammation and damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1093-1097. doi: 10.1136/ard.2006.064741
 24. Choi IY, Gerlag DM, Herenius MJ, Thurlings RM, Wijbrandts CA, Foell D, et al. MRP8/14 serum levels as a strong predictor of response to biological treatments in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:499-505. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203923
 25. Nair SC, Welsing PMJ, Choi IYK, Roth J, Holzinger D, Bijlsma JWJ, et al. A personalized approach to biological therapy using prediction of clinical response based on MRP8/14 serum complex levels in rheumatoid arthritis patients. *PLoS ONE*. 2016;11:e0152362. doi: 10.1371/journal.pone.0152362
 26. Choi IY, Gerlag DM, Holzinger D, Roth J, Tak PP. From synovial tissue to peripheral blood: myeloid related protein 8/14 is a sensitive biomarker for effective treatment in early drug development in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS ONE*. 2014;9:e106253. doi: 10.1371/journal.pone.0106253
 27. Tweehuysen L, den Broeder N, Joosten LAB, Vogl T, van den Hoogen FHJ, Thurlings R, et al. No added predictive value of serum calprotectin for treatment response to adalimumab or etanercept in RA patients [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(Suppl 10).
 28. Пчелинцева АО, Жорняк АП, Иониченок НГ, Панасюк ЕЮ, Ильина АЕ, Андрианова ИА, и др. Динамика уровня кальпротектина, его взаимосвязь с клинико-лабораторными параметрами активности, значение для прогнозирования ответа на терапию у больных ревматоидным артритом на фоне лечения этанерцептом (исследование ЭТАЛОН). *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(4):379-384. [Pchelintseva AO, Zhornyak AP, Ionichenok NG, Panasyuk EYu, Ilyina AE, Andrianova IA, et al. Changes in calprotectin level, its relationship to the clinical and laboratory parameters of disease activity and significance for predicting the therapeutic response in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):379-384 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-379-384
 29. Moncrieffe H, Ursu S, Holzinger D, Patrick F, Kassoumeri L, Wade A, et al. A subgroup of juvenile idiopathic arthritis patients who respond well to methotrexate are identified by the serum biomarker MRP8/14 protein. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:1467-1476. doi: 10.1093/rheumatology/ket152
 30. Smith S, Plant D, Eyre S, Hyrich K, Morgan A, Wilson A, et al. The predictive value of serum S100A9 and response to etanercept is not confirmed in a large UK rheumatoid arthritis cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:1019-1024. doi: 10.1093/rheumatology/kew387

Авдеева А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3057-9175>

Черкасова М.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3246-1157>

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

Инсулинорезистентность и факторы риска сахарного диабета 2-го типа при системной красной волчанке

Л.В. Кондратьева¹, Т.В. Попкова¹, М.В. Черкасова¹, А.М. Лиля^{1,2}, Е.Л. Насонов^{1,3}

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
³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Цель исследования – уточнить частоту инсулинорезистентности (ИР) у больных системной красной волчанкой (СКВ), традиционные и связанные с ревматическим заболеванием факторы риска ее развития, оценить возможность использования Финской формы оценки риска сахарного диабета (СД) 2-го типа (Finnish Type 2 Diabetes Risk Assessment Form, FINDRISC) для выявления ИР.

Материал и методы. В одномерное (кросс-секционное) исследование включены 49 больных СКВ (46 женщин и 3 мужчины) без СД и гипергликемии, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2019–2020 гг. Медиана возраста составила 40 [33; 48] лет, медиана длительности заболевания – 3,0 [0,7; 8,0] года. Глюкокортикоиды (ГК) получал 41 (84%) больной, гидроксихлорохин – 38 (78%), иммуносупрессанты – 10 (20%), генно-инженерные биологические препараты – 5 (10%). У всех пациентов исследовали уровень глюкозы, иммунореактивного инсулина натощак, рассчитывали индекс оценки гомеостатической модели резистентности к инсулину (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR). HOMA-IR $\geq 2,77$ соответствовал наличию ИР. Традиционные факторы риска СД 2-го типа и сам риск его развития в последующие 10 лет у пациентов с СКВ оценивали с помощью российской версии опросника FINDRISC.

Результаты. ИР выявлена у 10 (20%) из 49 пациентов с СКВ. Медиана HOMA-IR составила 1,7 [1,2; 2,5]. Пациенты с ИР и без нее были сопоставимы по полу, возрасту, длительности и активности СКВ, проводимой на момент обследования терапии, частоте традиционных факторов риска СД 2-го типа. Индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ) и концентрация инсулина были выше у пациентов с ИР. HOMA-IR коррелировал с ИМТ ($r=0,6$; $p<0,001$), ОТ ($r=0,5$; $p<0,001$), категориями риска развития СД 2-го типа согласно FINDRISC ($r=0,3$; $p=0,03$), индексом SLEDAI-2K ($r=-0,4$; $p<0,01$), концентрацией в сыворотке крови С3 компонента комплемента ($r=0,3$; $p=0,04$) и длительностью терапии ГК ($r=0,3$; $p=0,03$).

Заключение. ИР диагностирована у 20% больных СКВ без СД в анамнезе и с нормальным уровнем глюкозы в венозной крови натощак. Индекс HOMA-IR возрастал по мере снижения активности СКВ и увеличения длительности лечения ГК. Однако развитие ИР статистически значимо ассоциировалось только с увеличением ИМТ и ОТ. Использование опросника FINDRISC, позволяющего оценивать риск развития СД 2-го типа в общей популяции, не помогало выявлять ИР у больных СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка, инсулинорезистентность, HOMA-IR, факторы риска сахарного диабета

Для цитирования: Кондратьева ЛВ, Попкова ТВ, Черкасова МВ, Лиля АМ, Насонов ЕЛ.

Инсулинорезистентность и факторы риска сахарного диабета 2-го типа при системной красной волчанке. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):406–410.

INSULIN RESISTANCE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS RISK FACTORS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Liubov V. Kondratyeva¹, Tatiana V. Popkova¹, Mariya V. Cherkasova¹, Alexander M. Lila^{1,2}, Evgeny L. Nasonov^{1,3}

Objective. To clarify the frequency of insulin resistance (IR) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), traditional and associated with rheumatic disease risk factors for its development, to assess the possibility of using the Finnish Type 2 Diabetes Risk Assessment Score (FINDRISC) questionnaire to detect IR.

Material and methods. The cross-sectional study included 49 patients with SLE (46 women, 3 men) without diabetes mellitus and hyperglycemia, observed at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in 2019–2020. The median age of the patients was 40 [33; 48] years, the duration of the disease was 3.0 [0.7; 8.0] years. Glucocorticoids (GC) were received by 41 (84%) patients, hydroxychloroquine – by 38 (78%), immunosuppressive drugs – by 10 (20%), biological agents – by 5 (10%). The glucose and fasting immunoreactive insulin levels were examined, and the Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) index was calculated in all patients. HOMA-IR value ≥ 2.77 corresponded to IR. Traditional risk factors for type 2 diabetes and the risk of its development in the next 10 years in patients with SLE were assessed using the Russian version of the FINDRISC questionnaire.

Results. The median HOMA-IR level in SLE patients was 1.7 [1.2; 2.5]. IR was detected in 10 (20%) of 49 patients with SLE. Patients with and without IR were comparable in terms of sex, age, duration and activity of SLE, therapy, and type 2 diabetes traditional risk factors. BMI, WC and insulin levels were higher in patients with IR. HOMA-IR correlated with body mass index (BMI) ($r=0.6$; $p<0.001$), waist circumference (WC) ($r=0.5$; $p<0.001$), risk categories for developing type 2 diabetes according to FINDRISC ($r=0.3$; $p=0.03$), SLEDAI-2K index ($r=-0.4$; $p<0.01$), C3 complement levels in serum ($r=0.3$; $p=0.04$) and the duration of GC therapy ($r=0.3$; $p=0.03$).

Conclusion. IR was diagnosed in 20% of SLE patients without a history of diabetes and with normal fasting glucose in venous blood. The lower SLE activity, the longer GC intake in patient, the higher the HOMA-IR index was detected in him. However, the IR appearance was reliably associated only with an increasing BMI and WC. The use of the FINDRISC questionnaire, which allows to stratify respondents in the general population by the risk of developing type 2 diabetes mellitus, did not help to identify SLE patients with IR.

Key words: systemic lupus erythematosus, insulin resistance, HOMA-IR, diabetes mellitus risk factors

For citation: Kondratyeva LV, Popkova TV, Cherkasova MV, Lila AM, Nasonov EL. Insulin resistance and type 2 diabetes mellitus risk factors in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):406–410 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-406-410

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

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

Инсулинорезистентность (ИР) является начальной обратимой стадией континуума нарушений углеводного обмена, патогенетически связанной с развитием не только сахарного диабета (СД) 2-го типа, но и сердечно-сосудистых осложнений [1]. ИР при ревматических заболеваниях, в том числе при системной красной волчанке (СКВ), мало изучена. До настоящего времени не ясно, что именно приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину. Обсуждается воздействие традиционных и связанных с самой СКВ факторов, а также влияние проводимой терапии.

В различных исследованиях для оценки ИР наиболее часто используется индекс оценки гомеостатической модели резистентности к инсулину (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR), который коррелирует с появлением новых случаев СД 2-го типа [2, 3]. В то же время для стратификации пациентов и выделения группы с высоким риском развития СД 2-го типа в общей популяции применяют опросники, учитывающие традиционные («классические») факторы риска нарушений углеводного обмена, такие как возраст, избыточный вес, абдоминальное ожирение (АО), СД у родственников, отсутствие достаточной физической активности, несбалансированное питание, артериальную гипертензию, эпизоды гипергликемии в анамнезе. К подобным опросникам относится Финская форма оценки риска СД 2-го типа (Finnish Type 2 Diabetes Risk Assessment Score, FINDRISC) [4, 5]. Насколько сопоставимы индекс HOMA-IR и данные, полученные с помощью опросника FINDRISC, у пациентов с СКВ не известно.

Цель настоящего исследования — уточнить частоту инсулинорезистентности у больных системной красной волчанкой, традиционные и связанные с ревматическим заболеванием факторы риска ее развития, оценить возможность использования опросника FINDRISK для выявления инсулинорезистентности.

Материал и методы

В одномоментное (кросс-секционное) исследование включены 49 больных СКВ (46 женщин, 3 мужчины) без СД и гипергликемии, находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2019–2020 гг., подписавших информированное согласие. Критериями включения были возраст старше 18 лет, достоверный диагноз СКВ (по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR), 1997 [6, 7] и/или критериям Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)/ACR, 2012 [8]). Критериями исключения являлись: сопутствующий СД 1-го или 2-го типа; гипергликемия

натощак (уровень глюкозы в венозной крови $\geq 6,1$ ммоль/л); прием сахароснижающих препаратов; беременность; дополнительное внутривенное или внутримышечное введение глюкокортикоидов (ГК) в течение предшествующего месяца.

Медиана возраста пациентов составила 40 [33; 48] лет, медиана длительности заболевания — 3,0 [0,7; 8,0] года. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Активность СКВ определяли с помощью индекса Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index в модификации 2K (SLEDAI-2K) [9]. Для оценки необратимых изменений применяли индекс повреждения Systemic Lupus International Collaborating Clinics (ИП SLICC) [10].

У всех пациентов исследовали уровень глюкозы, иммунореактивного инсулина натощак с помощью наборов Elecsys для электрохемилюминисцентного анализатора Cobas e411 (Roche Diagnostics), рассчитывали индекс HOMA-IR (глюкоза (ммоль/л) \times инсулин (мкЕд/мл) / 22,5) [11]. Значение индекса HOMA-IR $\geq 2,77$ соответствовало наличию ИР.

Традиционные факторы риска СД 2-го типа и сам риск его развития в последующие 10 лет у пациентов с СКВ оценивали с помощью российской версии опросника FINDRISC [5]. Данный опросник включает 8 показателей: возраст; индекс массы тела (ИМТ); окружность талии (ОТ); регулярность физических нагрузок; регулярность потребления пищевых волокон с едой; отягощенную по СД наследственность; наличие артериальной гипертензии (по факту приема гипотензивных препаратов); наличие предшествующих эпизодов гипергликемии. Больные самостоятельно заполняли опросник, затем на основании баллов, полученных за ответ на каждый из восьми вопросов, вычисляли суммарный счет, по которому присваивалась одна из пяти категорий риска развития СД 2-го типа в ближайшую декаду жизни («низкий», «слегка повышенный», «умеренный», «высокий» и «очень высокий» риски). Абдоминальное ожирение (АО) диагностировали при окружности талии (ОТ) ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин. Критерием избыточного веса являлся ИМТ ≥ 25 кг/м², ожирения — ИМТ ≥ 30 кг/м².

Статистическая обработка полученных данных проведена на персональном компьютере с использованием методов параметрической и непараметрической статистики прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Для качественных признаков представлены абсолютные и относительные величины (n (%)), для количественных — медиана, 25-й и 75-й перцентили. При сравнении двух независимых групп по количественным

Контакты: Кондратьева Любовь Валерьевна, kondratyeva.liubov@yandex.ru

Contacts: Liubov Kondrateva, kondratyeva.liubov@yandex.ru

Поступила 14.05.2021
Принята 02.07.2021

Таблица 1. Общая характеристика больных ($n=49$)

Показатель	Значение
Женщины : мужчины, n	46 : 3
Возраст (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	40 [33; 48]
Длительность СКВ (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,0 [0,7; 8,0]
Проявления СКВ, n (%):	
– поражение кожи	16 (33)
– алопеция	6 (12)
– язвы слизистых оболочек	2 (4)
– артрит	14 (29)
– серозит	4 (8)
– нефрит	6 (12)
– нейropsychические нарушения	0
– гематологические нарушения	17 (35)
– изолированная положительная прямая проба Кумбса	3 (6)
Иммунологические нарушения, n (%):	
– повышение уровня АНФ	44 (90)
– повышение уровня аДНК	30 (61)
– повышение уровня aSm	1 (2)
– повышение уровня aФЛ	11 (22)
– гипокплементемия	29 (59)
Активность СКВ, n (%):	
– ремиссия (SLEDAI-2K=0 баллов)	8 (16)
– низкая (SLEDAI-2K=1–5 баллов)	18 (37)
– средняя (SLEDAI-2K=6–10 баллов)	20 (41)
– высокая (SLEDAI-2K=11–19 баллов)	2 (4)
– очень высокая (SLEDAI-2K>19 баллов)	1 (2)
SLEDAI-2K (баллы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [2; 8]
ИП SLICC (баллы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	1 [0; 2]
Терапия:	
– ГК, n (%)	41 (84)
– суточная доза ГК в пересчете на преднизолон в момент включения в исследование (мг/сут.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	10 [7,5; 10]
– длительность лечения ГК (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [1; 9]
– гидроксихлорохин, n (%)	38 (78)
– иммуносупрессанты, n (%)	10 (20)
– генно-инженерные биологические препараты (ритуксимаб, белимумаб), n (%)	5 (10)
Антифосфолипидный синдром, n (%)	9 (18)
Синдром Шёгрена, n (%)	13 (27)

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; АНФ – антиядерный фактор; аДНК – антитела к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте; aSm – антитела к Sm-антигену; aФЛ – антифосфолипидные антитела; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index в модификации 2K; ИП SLICC – индекс повреждения Systemic Lupus International Collaborating Clinics; ГК – глюкокортикоиды

признакам применяли критерий Манна – Уитни, по качественным – χ^2 (для малых частот – с поправкой Йетса). Взаимосвязь признаков оценивали с использованием критерия ранговой корреляции Спирмена (r). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Медиана НОМА-IR у больных СКВ составила 1,7 [1,2; 2,5]. Индекс НОМА-IR коррелировал с ИМТ ($r=0,6$; $p < 0,001$), ОТ ($r=0,5$; $p < 0,001$), категориями риска развития СД 2-го типа согласно FINDRISC ($r=0,3$; $p=0,03$), индексом SLEDAI-2K ($r=-0,4$; $p < 0,01$), концентрацией в сыворотке крови С3 компонента комплемента ($r=0,3$; $p=0,04$)

и длительностью терапии ГК ($r=0,3$; $p=0,03$). НОМА-IR не коррелировал с наличием нефрита, уровнем протеинурии, антител к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте (аДНК), С4 компонента комплемента, С-реактивного белка (СРБ), антиядерного фактора (АНФ), а также суточной дозой ГК.

ИР выявлена у 10 (20%) пациентов с СКВ. В зависимости от наличия ИР все пациенты разделены на 2 группы: в первую вошли больные с ИР ($n=10$), во вторую – больные без ИР ($n=39$). Пациенты с ИР и без нее были сопоставимы по полу, возрасту, длительности и активности СКВ, проводимой на момент обследования терапии ($p > 0,05$). Различия по продолжительности лечения ГК у пациентов в двух группах также не достигали уровня статистической значимости ($p=0,09$) (табл. 2).

ИМТ, ОТ и концентрация инсулина были выше у пациентов с ИР. Концентрация глюкозы натощак и частота традиционных факторов риска СД 2-го типа в двух группах не различалась (табл. 3).

Обсуждение

В нашем исследовании уточнена частота ИР при СКВ, проанализированы возможные традиционные и ассоциированные с ревматическими заболеваниями факторы риска ее развития. Кроме того, нами оценена возможность применения опросника FINDRISC для выявления больных СКВ с ИР.

ИР диагностирована у 20% больных СКВ без СД в анамнезе и с нормальным уровнем глюкозы в венозной крови натощак. ИР была тесно связана только с выраженностью ожирения (как по ИМТ, так и по ОТ). Вклад других факторов риска оказался статистически не значимым, хотя существовала положительная корреляция НОМА-IR с длительностью терапии ГК, уровнем С3 компонента комплемента и отрицательная – с индексом активности SLEDAI-2K. Возможно, отчасти это обусловлено небольшим числом пациентов с ИР. Также отсутствовала взаимосвязь НОМА-IR с уровнем протеинурии, аДНК, С4 компонента комплемента, СРБ, АНФ, а также суточной дозой ГК.

Интересно, что использование опросника FINFRISC практически не помогало выделить группу пациентов, у которых могла быть ИР. Сумма баллов и доля больных с умеренным, высоким или очень высоким риском развития СД 2-го типа в последующие 10 лет по опроснику FINDRISC были сходны у больных с ИР и без нее.

По данным опубликованного в 2020 г. метаанализа, больные СКВ имеют более высокий НОМА-IR по сравнению со здоровым контролем [12]. При этом медиана НОМА-IR в различных когортах пациентов с СКВ колеблется в широких пределах – от 1,31 [0,06; 9,32] до 7,01 [4,0; 10,0]. В нашем исследовании она составила 1,7 [1,2; 2,5].

Частота ИР при СКВ, по данным литературы, достигает 14–49,1%, что выше, чем у людей без иммуновоспалительных ревматических заболеваний, но сопоставимо или ниже соответствующего показателя для РА [13–18].

Большинство авторов не выявили корреляции между индексом НОМА-IR и активностью СКВ [12, 14, 15, 19], хотя в одной из работ при ИР чаще встречалась значимая протеинурия – основной показатель, свидетельствующий о поражении почек в рамках заболевания [15]. Описана связь применения ГК с развитием ИР [13, 19–22], однако в ряде исследований она не подтверждена

Таблица 2. Характеристика больных в зависимости от наличия ИР

Параметры	1-я группа – СКВ с ИР (n=10)	2-я группа – СКВ без ИР (n=39)
Пол (женщины/мужчины), n	10/0	36/3
Возраст (лет), Me [25-й; 75-й перцентили]	44 [39; 48]	39 [30; 48]
Длительность СКВ (лет), Me [25-й; 75-й перцентили]	6 [3; 11]	2 [1; 8]
SLEDAI-2K, Me [25-й; 75-й перцентили]	4 [2; 5]	6 [3; 8]
ИП SLICC, Me [25-й; 75-й перцентили]	2 [0; 3]	1 [0; 2]
ГК, n (%)	7 (70)	34 (87)
Суточная доза ГК в пересчете на преднизолон на момент включения в исследование (мг/сут.), Me [25-й; 75-й перцентили]	10 [7,5; 12,5]	10 [7,5; 10]
Длительность приема ГК (лет), Me [25-й; 75-й перцентили]	9 [5; 16]	2 [1; 8]
Гидроксихлорохин, n (%)	7 (70)	31 (79)
Иммуносупрессанты, n (%)	1 (10)	9 (23)
ГИБП, n (%)	0	5 (13)

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; ИР – инсулинорезистентность; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index в модификации 2K; ИП SLICC – индекс повреждения Systemic Lupus International Collaborating Clinics; ГК – глюкокортикоиды; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

Таблица 3. Показатели углеводного обмена и традиционные факторы риска СД 2-го типа у пациентов с СКВ

Параметры	1-я группа – СКВ с ИР (n=10)	2-я группа – СКВ без ИР (n=39)
Глюкоза (ммоль/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [4,7; 5,6]	4,9 [4,7; 5,2]
Инсулин (мкЕд/мл), Me [25-й; 75-й перцентили]	18,3 [14,9; 21,4]*	6,6 [5,0; 8,9]
НОМА-IR, Me [25-й; 75-й перцентили]	4,3 [3,0; 4,5]*	1,5 [1,1; 2,0]
ИМТ (кг/м ²), Me [25-й; 75-й перцентили]	27,2 [24,8; 32,2]*	23,7 [20,6; 26,7]
ОТ – для женщин (см), Me [25-й; 75-й перцентили]	93 [86; 102]*	83 [76; 92]
Возраст ≥45 лет, n (%)	4 (40)	14 (36)
ИМТ ≥25 кг/м ² , n (%)	7 (70)	15 (38)
АО, n (%)	9 (90)	24 (62)
СД у родственников 1-й и 2-й линий родства, n (%)	5 (50)	15 (38)
Недостаточная физическая активность, n (%)	6 (60)	26 (67)
Несбалансированное питание, n (%)	6 (60)	22 (56)
Прием гипотензивных препаратов, n (%)	5 (50)	17 (44)
Эпизоды гипергликемии в анамнезе, n (%)	2 (20)	6 (15)
Суммарный счет баллов по FINDRISC, Me [25-й; 75-й перцентили]	9 [8; 15]	8 [4; 12]
Риск развития СД 2-го типа по FINDRISC, n (%):		
низкий / слегка повышенный / умеренный / высокий	7 (70)	29 (74)
3 (30)		10 (26)

Примечание: * – различия статистически значимы при $p < 0,01$; СКВ – системная красная волчанка; ИР – инсулинорезистентность; НОМА-IR – индекс Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; АО – абдоминальное ожирение; СД – сахарный диабет; FINDRISC – Finnish Type 2 Diabetes Risk Assessment Score

[14, 15]. Возможно, это обусловлено различными режимами терапии ГК. Так, в работе J.M. Sabio и соавт. [19] НОМА-IR и уровень инсулина оказались сходными у пациентов без ГК и у тех, кто получал низкие дозы преднизолона ($\leq 7,5$ мг/сут.), но при использовании средних доз ($> 7,5$ мг/сут.) риск ИР увеличивался в 5,8 раза (отношение шансов – 5,8; 95%-й доверительный интервал: 1,7–20; $p = 0,007$). По данным С. Chew и соавт., на индекс НОМА-IR оказывала влияние не суточная доза, а длительность терапии ГК [20], что согласуется с нашими результатами. S.K. Ren и соавт. [23] продемонстрировали протективное воздействие гидроксихлорохина. В нашем исследовании прием гидроксихлорохина и суточная доза ГК не оказывали прямого влияния на индекс НОМА-IR.

Заключение

Таким образом, примерно каждый пятый пациент с СКВ, у которого не было явных нарушений углеводного обмена, имел ИР. Снижение активности СКВ и увеличение длительности терапии ГК сопровождалось

повышением индекса НОМА-IR. Однако развитие ИР статистически значимо ассоциировалось только с увеличением ИМТ и ОТ. Использование опросника FINDRISC, позволяющего оценивать риск развития СД 2-го типа в общей популяции, не помогало выявить больных СКВ с ИР. Необходимы дальнейшие более широкомасштабные исследования для поиска предикторов ИР, создание новых специфических опросников и шкал для больных СКВ.

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

Источник финансирования

Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме

№ АААА-А19-119021190151-3 «Разработка методов персонализированной терапии ревматических заболеваний с коморбидной патологией».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Caccamo G, Bonura F, Vitale G, Novo G, Evola S, et al. Insulin resistance and acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2010;211(2):672-675. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.03.033
- Ruijgrok C, Dekker JM, Beulens JW, Brouwer IA, Coupé VMH, Heymans MW, et al. Size and shape of the associations of glucose, HbA_{1c}, insulin and HOMA-IR with incident type 2 diabetes: The Hoorn Study. *Diabetologia*. 2018;61(1):93-100. doi: 10.1007/s00125-017-4452-7
- Wang T, Lu J, Shi L, Chen G, Xu M, Xu Y, et al. Association of insulin resistance and β -cell dysfunction with incident diabetes among adults in China: A nationwide, population-based, prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(2):115-124. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30425-5
- Lindström J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: A practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*. 2003;26(3):725-731. doi: 10.2337/diacare.26.3.725
- Дедов ВВ, Шестакова МВ, Майоров АЮ (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 9-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2019;22(1S1):1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU (ed.). Standards of specialized diabetes care, 9th edition. *Sakharnyy diabet = Diabetes mellitus*. 2019;22(1S1):1-144 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM221S1
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25(11):1271-1277. doi: 10.1002/art.1780251101
- Hochberg 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
- 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
- Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29:288-291.
- Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996;39(3):363-369. doi: 10.1002/art.1780390303
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-419.
- Kuo C-Y, Tsai T-Y, Huang Y-C. Insulin resistance and serum levels of adipokines in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2020;29(9):1078-1084. doi: 10.1177/0961203320935185
- Quevedo-Abeledo JC, Sánchez-Pérez H, Tejera-Segura B, de Armas-Rillo L, Ojeda S, Erausquin C, et al. Higher prevalence and degree of insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis than in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2020;jrheum.200435. doi: 10.3899/jrheum.200435
- Chung CP, Oeser A, Solus JF, Gebretsadik T, Shintani A, Avalos I, et al. Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum*. 2008;58(7):2105-2112. doi: 10.1002/art.23600
- Sada KE, Yamasaki Y, Maruyama M, Sugiyama H, Yamamura M, Maeshima Y, et al. Altered levels of adipocytokines in association with insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2006;33(8):1545-1552.
- Santos MJ, Vinagre F, Silva JJ, Gil V, Fonseca JE. Cardiovascular risk profile in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: A comparative study of female patients. *Acta Reumatol Port*. 2010;35(3):325-332.
- Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Martínez-Bordonado J, Navarrete-Navarrete N, Díaz-Chamorro A, Olvera-Porcel C, et al. Association between low 25-hydroxyvitamin D, insulin resistance and arterial stiffness in nondiabetic women with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24(2):155-163. doi: 10.1177/0961203314551811
- Contreras-Haro B, Hernandez-Gonzalez SO, Gonzalez-Lopez L, Espinel-Bermudez MC, Garcia-Benavides L, Perez-Guerrero E, et al. Fasting triglycerides and glucose index: A useful screening test for assessing insulin resistance in patients diagnosed with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11:95. doi: 10.1186/s13098-019-0495-x
- Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Navarrete N, Hidalgo-Tenorio C, Jiménez-Alonso J; Grupo Lupus Virgen de las Nieves. Effects of low or medium-dose of prednisone on insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(4):483-489.
- Chew C, Reynolds JA, Lertratanakul A, Wu P, Urowitz M, Gladman DD, et al. Lower vitamin D is associated with metabolic syndrome and insulin resistance in systemic lupus: Data from an international inception cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;keab090. doi: 10.1093/rheumatology/keab090
- Sánchez-Pérez H, Tejera-Segura B, de Vera-González A, González-Delgado A, Olmos JM, Hernández JL, et al. Insulin resistance in systemic lupus erythematosus patients: Contributing factors and relationship with subclinical atherosclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(6):885-892.
- El Magadmi M, Ahmad Y, Turkie W, Yates AP, Sheikh N, Bernstein RM, et al. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and circulating oxidized low density lipoprotein in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2006;33(1):50-56.
- Penn SK, Kao AH, Schott LL, Elliott JR, Toledo FG, Kuller L, et al. Hydroxychloroquine and glycemia in women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2010;37(6):1136-1142. doi: 10.3899/jrheum.090994

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

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

Черкасова М.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3246-1157>

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

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

Кальцификация коронарных артерий у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция и остеоартритом коленных суставов

М.С. Елисеев¹, Д.С. Новикова², А.М. Новикова¹, Л.М. Бланк¹, О.В. Желябина¹, М.В. Черкасова¹, Е.Л. Насонов^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ГБУЗ г. Москвы Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы 111123, Российская Федерация, Москва, шоссе Энтузиастов, 86
³ФГАОУ 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

²The Loginov Moscow Clinical Scientific Center 111123, Russian Federation, Moscow, Entuziastov Highway, 86

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

Частота сосудистой кальцификации у пациентов с остеоартритом (ОА) и болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) в настоящий момент не изучена; также не известно, какую роль играют кристаллы кальция (основные и пирофосфаты) в развитии коронарной кальцификации.

Цель исследования — определить у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция и остеоартритом коленных суставов, не имеющих клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний, частоту и степень кальцификации коронарных сосудов.

Материалы и методы. Одномomentное, одноцентровое исследование, выполнено методом «случай — контроль». Основная группа — 20 пациентов с БДПК; группа сравнения — 20 пациентов с ОА коленных суставов. Критерии включения: возраст от 18 до 65 лет; отсутствие клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний на момент осмотра и указаний на сердечно-сосудистые катастрофы в анамнезе. Критерии исключения: отсутствие подписанного информированного согласия; беременность; кормление грудью; другое ревматическое заболевание; онкопатология; высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE. Обследование включало оценку антропометрических данных, артериального давления, липидного профиля, сывороточных уровней глюкозы, креатинина, мочевой кислоты, С-реактивного белка, витамина D, остеопротегерина, паратгормона, магния, фосфора, общего кальция.

Всем пациентам проводилась мультиспиральная компьютерная томография с определением коронарного кальциевого счета (КС) и количества пораженных артерий. Для вычисления КС использовалась методика A.S. Agatston и соавт.

Результаты и обсуждение. Большинство параметров в сравниваемых группах не различались. При оценке кальцификации коронарных артерий по индексу A.S. Agatston и соавт. 9 (45%) пациентов с БДПК и 8 (40%) пациентов с ОА имели КС > 1. Значения КС соответствовали стенозу коронарных артерий ≥ 20% по классификации J.A. Rumberger и соавт. у 8 (40%) пациентов с БДПК и у 5 (25%) — с ОА. Сывороточный уровень остеопротегерина был статистически значимо выше у пациентов с КИ ≥ 27 по классификации J.A. Rumberger и соавт. ($p=0,04$). Кальцификация была выявлена у 9 (56%) из 16 пациентов, имевших уровень витамина D сыворотки < 30 нг/мл и у 8 (33%) из 24 пациентов с уровнем витамина D > 30 нг/мл.

Выводы. У пациентов с исходно низким сердечно-сосудистым риском частота сердечно-сосудистой кальцификации при БДПК составляет 45%, при ОА — 40%. Факторы риска коронарной кальцификации у пациентов с БДПК и ОА должны быть изучены дополнительно.

Ключевые слова: болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция, остеоартрит, кальциевый индекс, кальцификация сосудов, С-реактивный белок, витамин D, остеопротегерин

Для цитирования: Елисеев МС, Новикова ДС, Новикова АМ, Бланк ЛМ, Желябина ОВ, Черкасова МВ, Насонов ЕЛ. Кальцификация коронарных артерий у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция и остеоартритом коленных суставов. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(4):411–417.

CALCIFICATION OF CORONARY ARTERIES IN PATIENTS WITH CALCIUM PYROPHOSPHATE CRYSTAL DEPOSITION DISEASE AND KNEE OSTEOARTHRITIS

Maxim S. Eliseev¹, Diana S. Novikova², Aleksandra M. Novikova¹, Leonid M. Blank¹, Olga V. Zhelyabina¹, Mariya V. Cherkasova¹, Evgeny L. Nasonov^{1,3}

The frequency of vascular calcification in patients with osteoarthritis (OA) and calcium pyrophosphate crystal deposition disease (CPPD) has not yet been studied, and the role of calcium crystals (basic and pyrophosphates) in the development of calcification is also unknown.

Objective. Determine the presence and degree of calcification of the coronary vessels in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease and osteoarthritis of the knee joints with no clinical signs of cardiovascular diseases.

Materials and methods. One-stage, single-center study, performed by the “case — control” method. The main group — 20 patients with CPPD, the comparison group — 20 patients with OA of the knee joints. Inclusion criteria: age from 18 to 65 years; absence of clinical signs of cardiovascular disease at the time of examination and indications of a history of cardiovascular accidents. Exclusion criteria: unsigned informed consent; pregnancy; breastfeeding; other rheumatic disease; cancer; high and very high cardiovascular risk on the SCORE scale. The survey included an assessment of anthropometric data, blood pressure (BP), lipid profile, serum levels of glucose, creatinine, uric acid, C-reactive protein, vitamin D, osteoprotegerin, parathyroid hormone, and the levels of magnesium, phosphorus, and total calcium were studied.

All patients underwent multispiral computed tomography with determination of calcium count and the number of affected arteries. To calculate the coronary score, the A.S. Agatston et al.

Контакты: Елисеев
Максим Сергеевич,
elismax@yandex.ru

Contacts:
Maksim Eliseev,
elismax@rambler.ru

Поступила 23.03.2021
Принята 02.07.2021

Results and discussion. Most of the parameters in the compared groups did not differ. When assessing the calcification of the coronary arteries according to the A.S. Agatston et al. 9 (45%) patients with CPPD and 8 (40%) patients with OA had a coronary calcium score >1. Quantitative indicators of calcium score can correspond to coronary artery stenosis $\geq 20\%$ in 8 (40%) patients with CPPD and in 5 (25%) patients with OA according to J.A. Rumberger et al. The serum level of osteoprotegerin was significantly higher in patients with a calcium score ≥ 27 according to J.A. Rumberger et al. ($p=0.04$). Calcification was detected in 9 (56%) of 16 patients with serum vitamin D levels <30 ng/ml and in 8 (33%) of 24 patients with serum vitamin D levels >30 ng/ml.

Conclusions. In patients with an initially low cardiovascular risk, the probability of a combination of chondrocalcinosis and cardiovascular calcification is 45%, in OA it is 40%. The risk factors for coronary calcification in patients with CPPD and OA should be studied further.

Key words: calcium pyrophosphate crystal deposition disease, osteoarthritis, calcium index, vascular calcification, C-reactive protein, vitamin D, osteoprotegerin

For citation: Eliseev MS, Novikova DS, Novikova AM, Blank LM, Zhelyabina OV, Cherkasova MV, Nasonov EL. Calcification of coronary arteries in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease and knee osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):411–417 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2021-411-417

Введение

Формирование кристаллов пирофосфата кальция происходит преимущественно в толще гиалинового хряща. Их наличие является наиболее частой причиной хондрокальциноза (ХК). При высокой концентрации кристаллов в синовиальной жидкости ХК сопровождается развитием воспаления, клинически проявляющегося в виде острого или хронического моно- или олигоартрита [1]. Обусловленная наличием таких кристаллов болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) – весьма распространённая патология, особенно у лиц старческого и пожилого возраста; её частота прогрессивно увеличивается по мере старения [2]. Другое заболевание, при котором возраст также является основным фактором риска, – остеоартрит (ОА) – часто ассоциируется с БДПК [3], и его патогенез во многом связан с процессами минерализации хрящевого матрикса основными фосфатами кальция [4, 5]. Как и кристаллы пирофосфата, кристаллы основных фосфатов обладают доказанным провоспалительным потенциалом, который реализуется путём активации инфламмосом, а также повышения экспрессии генов интерлейкина (ИЛ) 1 и индуцируемой NO-синтазы (iNOS) [6].

Несмотря на то, что при высокой концентрации пирофосфата кальция происходит ингибция образования основных кристаллов кальция [7], их сосуществование возможно в силу динамического изменения их локального соотношения, эпитахии и связанных с кальцификацией изменений хрящевого матрикса [8], хотя у пациентов с поздней стадией ОА кристаллы пирофосфата в хряще встречаются намного реже, чем кристаллы гидроксиапатита [4].

И при БДПК, и при ОА обсуждается возможность связи локальной кальцификации с кальцификацией артерий. Существует гипотеза, согласно которой оба процесса одинаково модулируются клетками-резидентами этих тканей (гладкомышечными клетками

сосуда и хрящевым матриксом) и сопровождаются выделением ими клеточных фрагментов, участвующих в минерализации (матричные пузырьки и апоптозные тельца), которые имеют единые функциональные характеристики в сосуде и хряще и действуют как центры кристаллизации гидроксиапатита. Эти везикулы могут происходить из отдалённых участков, достигая сосудистого матрикса в качестве субстратных циркулирующих комплексов нуклеации [9]. Считавшаяся когда-то только пассивным отложением кальцификация сосудов теперь признаётся активно регулируемым процессом, который контролируется как индукторами, так и ингибиторами минерализации. Последние данные свидетельствуют о том, что воспалительные цитокины ИЛ-1, ИЛ-6, трансформирующий фактор роста β и фактор некроза опухоли (ФНО) α играют ключевую роль в патогенезе кальцификации сосудов [10]. Так, ингибирование NF- κ B поддерживает экспрессию гена *ANKH*, в результате чего подавляется кальцификация сосудов как *in vivo*, так и *in vitro* [11]. Функция гена *ANKH* – кодировка мембранного белка-переносчика внутриклеточного пирофосфата, базового ингибитора минерализации, а патогенные его мутации ассоциируются с развитием ХК [12].

При этом если ХК, по данным части исследований, ассоциируется с кальцификацией сосудов [8], то для ОА такая связь не установлена [13].

Цель данного пилотного исследования – определение у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция и остеоартритом коленных суставов, не имеющих клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний, частоты и степени кальцификации коронарных сосудов.

Материал и методы

Исследование проводилось как одномоментное, одноцентровое, методом «случай – контроль». В него включены 20 пациентов с достоверным диагнозом БДПК

(критерии McCarty), Контрольную группу составили 20 пациентов с ОА коленных суставов (критерии ACR). Пациенты в этих группах были сопоставимы по полу и возрасту. Критериями включения в исследование были возраст от 18 до 65 лет; отсутствие клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на момент осмотра и указаний на сердечно-сосудистые катастрофы в анамнезе. Критериями исключения являлись: отсутствие подписанного информированного согласия; беременность; кормление грудью; другое ревматическое заболевание; онкопатология; высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск (ССР) по шкале SCORE. Всем включенным в исследование проводилась оценка антропометрических данных, определялся уровень артериального давления (АД). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле Кеттле. Измерялась окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ). Определялись липидный спектр крови, сывороточная концентрация глюкозы, креатинина, мочевой кислоты, С-реактивного белка (СРБ) (норма – до 5 мг/л), витамина D (уровень <20 нг/мл расценивался как дефицит, <30 нг/мл – как гиповитаминоз), остеопротегерина, паратгормона (ПТГ), магния, фосфора, общего кальция (Са), ионизированного кальция (Са⁺⁺). Концентрацию СРБ измеряли высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом.

Всем пациентам была выполнена диагностическая пункция коленных суставов с последующим исследованием синовиальной жидкости в поляризационном микроскопе с целью выявления кристаллов пирофосфата кальция и верификации диагноза БДПК.

Оценивались традиционные факторы риска ССЗ, проводились электрокардиография, суточное мониторирование артериального давления, эхокардиография; мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) сердца с целью определения наличия и количественной оценки кальция в коронарных сосудах и числа пораженных артерий. Исследования проводились на компьютерном томографе Revolution EVO (GE Healthcare, США), выполнялось 128 срезов толщиной 2,5 мм. Кальциевый счёт (КС) определялся по методике А.С. Агатстона и соавт. [14], которая позволяет разделять пациентов на группы в зависимости от количества кальция в коронарных артериях. Согласно предложенной авторами шкале, наличие коронарного кальция фиксируется при определении гиперденсивного участка плотностью более 130 единиц Хаунсфилда (НУ), площадью ≥ 1 мм². В зависимости от пиковой плотности в зоне кальцинации ей присваивается определённый коэффициент: для кальциноватов плотностью 130–199 НУ – 1; 200–299 НУ – 2; 300–399 НУ – 3; более 400 НУ – 4. Далее для каждой зоны кальцификации рассчитывается КС в баллах путем умножения полученного коэффициента на площадь в мм². Так, для кальцината площадью 5 мм² с пиковой плотностью 269 НУ КС составит 10 баллов, а для кальцината той же площади, максимальная плотность которого 423 НУ, – 20 баллов. Общий КС вычисляется как сумма баллов на всех томографических срезах. Интерпретация полученных данных проводилась по рекомендациям J.A. Rumberger и соавт. [15], согласно которым выделяют 5 диапазонов значений КС: отсутствие кальцификации (КС=0) соответствует очень малой вероятности наличия атеросклероза и очень низкому ССР; если $1 \leq \text{КС} \leq 10$ баллов, то вероятность атеросклероза составляет <10% при низком ССР; если $10 \leq \text{КС} \leq 100$ баллов, то вероятность

атеросклероза коронарных сосудов низкая или умеренная при умеренном ССР; если $100 \leq \text{КС} \leq 400$ баллов, то весьма вероятен необструктивный атеросклероз, но есть возможность наличия обструкции коронарных артерий, при умеренно высоком ССР; наконец $\text{КС} > 400$ баллов соответствует 90%-й вероятности наличия стеноза хотя бы одной коронарной артерии и высокому ССР. Кроме того, мы использовали оценку соответствия значения КС стенозу коронарных артерий, определяемому при помощи ангиографии (по J.A. Rumberger и соавт.) [15].

Статистическая обработка проводилась с использованием программ Statistica 12.0, Biostatistics. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде средних значений и средних квадратических отклонений ($M \pm SD$) для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, в остальных случаях – в виде медианы и интерквартильного интервала ($Me [Q1; Q3]$). В процессе статистической обработки данных применены методы описательной статистики, для сравнения двух независимых групп – критерии Манна – Уитни или Стьюдента в зависимости от соответствия оцениваемого признака закону нормального распределения. Оценка качественных показателей в группах проводилась путем анализа таблиц сопряженности методом χ^2 . Корреляционный анализ – методом Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика и лабораторные показатели пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 2.

Сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту, антропометрическим параметрам, а также по всем исследуемым лабораторным показателям и средним значениям индекса SCORE (см. табл. 2). Низкий ССР по шкале SCORE имели 5 (25%) пациентов с БДПК и 8 (40%) с ОА; умеренный – соответственно 15 (75%) и 12 (60%) пациентов.

Значения КС у пациентов с БДПК и ОА существенно не различались, их медианы составляли соответственно 1 [0; 37] и 0 [0; 65] баллов. Число поражённых коронарных артерий по результатам МСКТ также было сопоставимо и составляло в среднем $0,9 \pm 1,1$ при БДПК и $0,8 \pm 1,1$ – при ОА. Не обнаружено корреляции между значением КС и уровнем СРБ сыворотки.

Кальцификация коронарных сосудов ($\text{КС} \geq 1$ балла) была выявлена у 9 (45%) пациентов с БДПК и у 8 (40%) – с ОА.

Таблица 1. Соответствие показателей КС степени стеноза как минимум одной коронарной артерии (Rumberger J.A. и соавт.) [15]

Стенозирование коронарных артерий по данным ангиографии (%)	Значения КС по данным МСКТ (баллы)
>20	27–88
>30	89–127
>40	128–166
>50	167–370
>70	>371

Таблица 2. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатели	Пациенты с БДПК (n=20)	Пациенты с ОА (n=20)	p
Возраст (лет), M±SD	56,3±5,9	54,1±7,9	0,32
Рост (см), M±SD	165±7,0	168±8,6	0,37
Вес (кг), M±SD	79,4±19,3	82,2±17,6	0,70
ОТ (см), M±SD	96,8±19,3	98,8±13,4	0,11
ОБ (см), M±SD	107,7±13,7	107,6±7,9	0,97
ИМТ (кг/м ²), M±SD	29,3±7,4	28,6±4,9	0,75
Холестерин (ммоль/л), M±SD	5,5±1,2	5,6±1,4	0,90
ЛПВП (ммоль/л), M±SD	1,8±0,4	1,5±0,5	0,20
ЛПНП (ммоль/л), M±SD	3,2±1,2	3,7±1,1	0,25
Триглицериды (ммоль/л), M±SD	1,38±0,6	1,6±0,8	0,36
Глюкоза (ммоль/л), M±SD	5,3±0,5	5,5±0,7	0,32
Креатинин (мкмоль/л), M±SD	73,3±15,4	77,3±14,3	0,43
Калий (ммоль/л), M±SD	4,2±0,5	4,4±0,4	0,30
Натрий (ммоль/л), M±SD	141,4±1,7	141,6±2,2	0,81
Са (ммоль/л), M±SD	2,5±0,1	2,5±0,1	0,75
Са ⁺⁺ (ммоль/л), M±SD	1,2±0,1	1,2±0,1	0,67
Магний (ммоль/л), M±SD	0,9±0,1	0,9±0,1	0,69
Фосфор (ммоль/л), M±SD	1,2±0,2	1,2±0,2	0,41
ИБС, n (%)	3 (15)	2 (10)	0,63
АГ, n (%)	12 (60)	10 (50)	0,53
Среднее САД (мм рт. ст.), M±SD	128±16	130±13	0,74
Среднее ДАД (мм рт. ст.), M±SD	79±11	86±9	0,07
Курение, n (%)	5 (25)	5 (25)	1,0
Остеопротегерин (пмоль/л), M±SD	3,5±1,3	3,6±1,3	0,7
Витамин D (нг/мл), M±SD	35,4±10,8	33,6±9,2	0,57
Витамин D<20 нг/мл, n (%)	2 (10)	5 (5)	0,56
Витамин D<30 нг/мл, n (%)	8 (40)	8 (40)	1
Паратгормон (пг/л), M±SD	38,3±11,8	32,7±10,0	0,11
СРБ (мг/л), Me [25;75 перцентиль]	2,48 [0,48; 4,80]	1,86 [0,22; 2,90]	0,38
СРБ>5 мг/л, n (%)	5 (25)	2 (10)	0,21
Индекс SCORE, Me [25-й; 75-й перцентиль]	2,30 [0,81; 3,83]	1,44 [0,70; 2,40]	0,3

Примечание: ОТ – объем талии; ОБ – объем бедер; ИМТ – индекс массы тела; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; СРБ – С-реактивный белок

При этом анализ выраженности кальциноза и предполагаемой степени сужения коронарных артерий, согласно рекомендациям J.A. Rumberger и соавт., также не выявил статистически значимых различий между БДПК и ОА (табл. 3, 4).

Таким образом, согласно интерпретации данных по J.A. Rumberger и соавт., у 4 пациентов (3 – с БДПК, 1 – с ОА) значения КС соответствовали умеренно высокому ССР, а у 3 пациентов (1 – с БДПК, 2 – с ОА) – 90%-й вероятности наличия стеноза хотя бы одной коронарной артерии и высокому ССР.

Согласно данной классификации J.A. Rumberger и соавт., как минимум, 20%-й стеноз коронарных сосудов присутствовал у 9 (45%) пациентов с БДПК и у 5 (20%) – с ОА, а у 2 больных в каждой группе стеноз был >50%.

Уровень остеопротегерина сыворотки существенно не различался у пациентов с БДПК и ОА а также у больных с наличием и отсутствием кальцификации как при БДПК,

так и при ОА. Однако у пациентов с КС ≥27 баллов по классификации J.A. Rumberger и соавт. (соответствует стенозу коронарных сосудов >20%) он был статистически значимо выше, чем при КС<27 баллов (p=0,04).

Число пациентов с КС>1 балла в группах с низким (<30 нг/мл) и нормальным (>30 нг/мл) уровнем витамина D сыворотки статистически значимо не различалось и составляло соответственно 9 из 16 (56%) и 8 из 24 (33%) (p=0,15). Сывороточный уровень витамина D <20 нг/мл был только у 2 (10%) пациентов с БДПК и у 1 (5%) – с ОА, и ни один из них не имел признаков кальцификации сосудов по данным МСКТ (КС≥1).

Обсуждение

Настоящее пилотное исследование является первой подобной работой, включающей пациентов с заболеваниями, генез которых обусловлен отложением кристаллов

Таблица 3. Выраженность кальциноза коронарных сосудов по результатам МСКТ, n (%)

Показатели кальциевого счета	Пациенты с БДПК (n=20)	Пациенты с ОА (n=20)
КС=0	11 (55)	12 (60)
1≤КС≤10	1 (5)	2 (10)
10≤КС≤100	4 (20)	3 (15)
100≤КС≤400	3 (15)	1 (5)
КС>400	1 (5)	2 (10)

Таблица 4. Выраженность предполагаемого стеноза коронарных сосудов в зависимости от значений КС

Предполагаемый стеноз коронарных артерий (% диаметра сосуда)	КС	Пациенты с БДПК (n=20)	Пациенты с ОА (n=20)
>20%	27–88	4 (20)	2 (10)
>30%	89–127	1 (5)	1 (5)
>40%	128–166	1 (5)	0
>50%	167–370	1 (5)	0
>70%	>371	1 (5)	2 (10)

кальция, как основных – при ОА, так и пирофосфатов – при БДПК.

С целью минимизировать влияние традиционных факторов риска в исследование были включены пациенты не старше 65 лет, без сердечно-сосудистых катастроф в анамнезе, с низким или умеренным ССР по шкале SCORE, поскольку результаты подобных работ, проводимых ранее, демонстрируют статистически значимое влияние традиционных факторов риска на риск коронарной кальцификации. Так, в исследовании А.В. Tinggaard и соавт., в котором КИ оценивался у 395 пациентов с ревматоидным артритом (РА), первичными исходами были КИ>0 и КИ≥400, вторичным исходом – обструктивная ишемическая болезнь сердца [16]. Связь между РА и исходами изучалась с помощью логистической регрессии, и результаты были скорректированы с учетом возраста, пола, факторов риска ССЗ и сопутствующих заболеваний. Для пациентов с РА общее отношение шансов (ОШ) составляло 1,48 (95%-й доверительный интервал (ДИ): 1,21–1,82) для КИ>0 и 1,52 (95% ДИ: 1,15–2,01) – для КИ≥400, а после корректировки с учетом влияния традиционных факторов риска – 1,08 (95% ДИ: 0,86–1,36) и 1,21 (95% ДИ: 0,89–1,65) соответственно.

Таким образом, судя по результатам настоящего исследования, кальцификация коронарных артерий при БДПК и ОА может быть выявлена в 45% и 40% случаев соответственно, а 40% пациентов с БДПК и 30% больных ОА имеют риск стеноза коронарных артерий >20%, несмотря на низкий ССР по шкале SCORE.

В настоящий момент исследований, посвященных изучению кальцификации сосудов с использованием МСКТ у пациентов с ревматическими заболеваниями, крайне мало; для ОА и БДПК такие работы отсутствуют. Единственное исключение составляет исследование А. Abhishek и соавт. [8], в котором они сравнили минеральную плотность костной ткани и частоту сосудистой кальцификации по данным рентгенографии таза у пациентов с ХК (n=431) и с ОА без ХК (n=2708). Было показано, что наличие ХК коленных суставов статистически значимо ассоциируется с кальцификацией сосудов таза (ОШ=1,79; 95% ДИ: 1,02–3,13), но исследовался лишь факт кальцификации, без определения КИ, не учитывалась связь кальцификации с маркерами кальциевого обмена и воспалением.

Кальцификация сосудов при ХК была обнаружена лишь у 7,7%, а при ОА – у 3,6% пациентов. Это существенно меньше, чем в настоящей работе, что может быть обусловлено как выбранной для исследования локализацией (область таза, в то время как мы изучали коронарные артерии), так и более низкой чувствительностью рентгенографии для выявления кальцификации сосудов по сравнению с МСКТ.

По аналогии с другими ревматическими заболеваниями можно предположить, что одним из возможных объяснений столь высокой частоты кальцификации при БДПК и ОА может быть свойственное им хроническое воспаление, являющееся фактором риска развития атеросклероза, однако корреляции между сыровоточным уровнем СРБ и кальцификацией сосудов по данным МСКТ нами выявлено не было. Следует, однако, отметить, что только незначительная часть пациентов имели повышенный уровень СРБ, и, по-видимому, данный показатель не может в полной мере отражать наличие хронического, в том числе кристалл-индуцированного воспаления. В то же время именно высокий уровень СРБ у пациентов с хронической формой артрита при БДПК ассоциировался с прогрессированием ОА [17].

В некоторых подобных работах при других ревматических заболеваниях также не было получено данных о корреляции сосудистой кальцификации, выявляемой по результатам МСКТ, с уровнем СРБ сыворотки [18]. В исследование К.Н. Yiu и соавт., наблюдавших пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) (n=50), аналогично нашей работе не включались лица с сердечно-сосудистыми катастрофами в анамнезе. Среди больных СКВ преобладали молодые люди (средний возраст – 45,7±8,8 года). При этом по сравнению с группой здоровых добровольцев пациенты с СКВ имели более высокие значения КИ и распространенность КИ>0 во всех сосудистых руслах. После поправки на возраст и пол ОШ для КИ>0 среди пациентов с СКВ составило 33,6 (95% ДИ: 9,5–165,2) и было многократно выше по сравнению с контрольной группой, в основном из-за более распространенной коронарной кальцификации (ОШ=30,0; 95% ДИ: 6,7–203,8). Наиболее часто кальцификация и КИ>0 у пациентов с СКВ выявлялись в коронарных артериях (42%), что полностью согласуется с нашими данными; второй по частоте локализацией были сонные артерии (24%).

При этом у пациентов с хронической болезнью почек более низкая расчетная скорость клубочковой фильтрации ассоциировалась с более высоким КИ (≥ 400), и эта взаимосвязь была статистически значима при более высоком сывороточном уровне СРБ [19].

Таким образом, можно предположить, что для оценки влияния воспаления на риск коронарной кальцификации при ревматических заболеваниях, генез которых обусловлен депонированием кристаллов кальция, необходимо использовать другие лабораторные маркеры воспаления.

Поскольку традиционные факторы ССР были исключены из анализа, нами были исследованы факторы, оказывающие влияние на обмен кальция, такие как витамин D, остеопротегерин и ПТГ сыворотки, потенциально способные воздействовать на частоту и распространенность атеросклеротического поражения сосудов, а также на риск развития кальцификации.

У пациентов с уровнем витамина D сыворотки < 30 нг/мл кальцификация коронарных артерий встречалась несколько чаще, чем у тех, кто имел нормальный уровень витамина D, хотя это различие не достигало статистической значимости ($p=0,15$). Тем не менее эти данные могут представлять определенный интерес, поскольку результаты ранее проводимых исследований демонстрируют негативное влияние дефицита витамина D на эндотелиальную функцию и риск развития атеросклероза [20].

Другим потенциальным фактором высокого риска кальцификации был выбран ПТГ. Хотя известно о частом сочетании гиперпаратиреоза и БДПК [21], а по данным работ, проводимых ранее, статистически значимо чаще сосудистая кальцификация выявлялась именно у пациентов с наличием первичного или вторичного гиперпаратиреоза [22, 23], среди наших пациентов не было выявлено ни одного случая гиперпаратиреоза, как первичного, так и вторичного, а средний уровень ПТГ статистически значимо не различался у пациентов с БДПК и ОА. Также не обнаружено взаимосвязи между уровнем ПТГ и наличием кальцификатов в коронарных артериях. Возможно, при нормальной концентрации ПТГ не играет ключевой роли в коронарной кальцификации, и его влияние становится более значительным при развитии гиперпаратиреоза.

Единственным маркером обмена кальция, для которого была выявлена взаимосвязь с кальцификацией у наших пациентов оказался остеопротегерин сыворотки.

Несмотря на то, что у всех больных его уровень оставался в пределах референсных значений, он был статистически значимо выше у пациентов (с ОА и БДПК суммарно), имеющих КИ > 27 , а следовательно, риск $> 20\%$ стеноза коронарных артерий ($p=0,04$), что согласуется с данными подобных исследований, проводившихся как в популяции, так и при отдельных заболеваниях.

Так, по данным метаанализа L. Tschiderer и соавт., включившего девять популяционных исследований с общим числом участников 26 442, высокий уровень остеопротегерина ассоциировался с высоким ССР [24]. При изучении влияния остеопротегерина на риск развития атеросклероза и поражение комплекса «интима – медиа» у пациентов с РА было также подтверждено негативное влияние высокого уровня остеопротегерина сыворотки на ССР [25].

Заключение

Таким образом, результаты нашего пилотного исследования демонстрируют высокую частоту кальцификации коронарных артерий у пациентов с заболеваниями, в основе которых лежит нарушение процессов кальцификации (БДПК и ОА), даже при отсутствии традиционных факторов ССР. Нам не удалось выявить каких-либо нарушений кальциевого обмена, которые могли быть предикторами прогрессирования коронарной кальцификации, за исключением ее корреляции с уровнем остеопротегерина. Это предполагает необходимость проведения в дальнейшем более масштабных исследований, включающих большее количество пациентов и анализируемых факторов.

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 авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rosenthal AK, Ryan LM. Calcium pyrophosphate deposition disease. *N Engl J Med.* 2016;374(26):2575-2584. doi: 10.1056/NEJMr1511117
- Richette P, Bardin T, Doherty M. An update on the epidemiology of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Rheumatology.* 2009;48(7):711-715. doi: 10.1093/rheumatology/kep081
- Abhishek A. Calcium pyrophosphate deposition disease: a review of epidemiologic findings. *Curr Opin Rheum.* 2016;28(2):133-139. doi: 10.1097/BOR.0000000000000246
- Fuerst M, Bertrand J, Lammers L, Dreier R, Echtermeyer F, Nitschke Y, et al. Calcification of articular cartilage in human osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2694-2703. doi: 10.1002/art.24774
- Hawellek T, Hubert J, Hischke S, Vettorazzi E, Wegscheider K, Bertrand J, et al. Articular cartilage calcification of the humeral head is highly prevalent and associated with osteoarthritis in the general population. *J Orthop Res.* 2016;34:1984-1990. doi: 10.1002/jor.23227
- Ea HK, Uzan B, Rey C, Lioté F. Octacalcium phosphate crystals directly stimulate expression of inducible nitric oxide synthase through p38 and JNK mitogen-activated protein kinases in articular chondrocytes. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(5):R915-R926. doi: 10.1186/ar1763
- Thouverey C, Bechhoff G, Pikula S, Buchet R. Inorganic pyrophosphate as a regulator of hydroxyapatite or calcium pyrophosphate dihydrate mineral deposition by matrix vesicles. *Osteoarthritis Cartilage.* 2009;17:64-72. doi: 10.1016/j.joca.2008.05.020
- Abhishek A, Doherty S, Maciewicz R, Muir K, Zhang W, Doherty M. Association between low cortical bone mineral density, soft-tissue calcification, vascular calcification and chondrocalcinosis: A case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(11):1997-2002. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203400

9. Zazzeroni L, Faggioli G, Pasquinelli G. Mechanisms of arterial calcification: The role of matrix vesicles. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;55(3):425-432. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.12.009
10. Shao JS, Cheng SL, Sadhu J, Towler DA. Inflammation and the osteogenic regulation of vascular calcification: a review and perspective. *Hypertension.* 2010;55(3):579-592. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.134205
11. Zhao G, Xu MJ, Zhao MM, Dai XY, Kong W, Wilson GM, et al. Activation of nuclear factor-kappa B accelerates vascular calcification by inhibiting ankylosis protein homolog expression. *Kidney Int.* 2012;82(1):34-44. doi: 10.1038/ki.2012.40
12. Mitton-Fitzgerald E, Gohr CM, Bettendorf B, Rosenthal AK. The role of ANK in calcium pyrophosphate deposition disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2016;18(5):25. doi: 10.1007/s11926-016-0574-z
13. Karaali E, Çiloğlu O, Yücel C, Ekiz T. The relationship between primary knee osteoarthritis and aortic stiffness, distensibility, and valve calcifications: A case-control study. *J Clin Rheumatol.* 2020;10.1097/RHU.0000000000001568. doi: 10.1097/RHU.0000000000001568
14. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15:827-832. doi: 10.1016/0735-1097(90)90282-T
15. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: A review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc.* 1999 Mar;74(3):243-252. doi: 10.4065/74.3.243
16. Tinggaard AB, de Thurah A, Andersen IT, Riis AH, Therkildsen J, Winther S, et al. Rheumatoid arthritis as a risk factor for coronary artery calcification and obstructive coronary artery disease in patients with chest pain: A registry based cross-sectional study. *Clin Epidemiol.* 2020;12:679-689. doi: 10.2147/CLEP.S251168
17. Vladimirov S, Kudaeva F, Kudinsky D, Smirnov A, Eliseev M. Radiographic progression of knee osteoarthritis in patients with different clinical types of calcium pyrophosphate deposition disease vs patients with osteoarthritis (preliminary data). *Ann Rheum Dis.* 2017;74:536. doi: 10.1136/annrheum-dis-2015-eular.3781
18. Yiu KH, Wang S, Mok MY, Ooi GC, Khong PL, Mak KF, et al. Pattern of arterial calcification in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2009;36(10):2212-2217. doi: 10.3899/jrheum.090312
19. Hwang IC, Park HE, Kim HL, Kim HM, Park JB, Yoon YE, et al. Systemic inflammation is associated with coronary artery calcification and all-cause mortality in chronic kidney disease. *Circ J.* 2016;80(7):1644-1652. Doi: 10.1253/circj.CJ-15-1224
20. Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B, Telli A, Ogunc AV, Yuksel M, et al. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):4023-4030. doi: 10.1210/jc.2008-1212
21. Yashiro T, Okamoto T, Tanaka R, Ito K, Hara H, Yamashita T, et al. Prevalence of chondrocalcinosis in patients with primary hyperparathyroidism in Japan. *Endocrinol Jpn.* 1991;38(5):457-464. doi: 10.1507/endocrj1954.38.457
22. Terai K, Nara H, Takakura K, Mizukami K, Sanagi M, Fukushima S, et al. Vascular calcification and secondary hyperparathyroidism of severe chronic kidney disease and its relation to serum phosphate and calcium levels. *Br J Pharmacol.* 2009;156(8):1267-1278. doi: 10.1111/j.1476-5381.2008.00108.x
23. Colak S, Aydoğan BI, Gokcay Canpolat A, Tulunay Kaya C, Sahin M, Corapcioglu D, et al. Is primary hyperparathyroidism a cause of endothelial dysfunction? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;87(5):459-465. doi: 10.1111/cen.13418
24. Tschiderer L, Willeit J, Schett G, Kiechl S, Willeit P. Osteoprotegerin concentration and risk of cardiovascular outcomes in nine general population studies: Literature-based meta-analysis involving 26,442 participants. *PLoS One.* 2017;12(8):e0183910. doi: 10.1371/journal.pone.0183910
25. Beyazal MS, Erdoğan T, Devrimsel G, Türkylmaz AK, Cüre MC, Beyazal M, et al. Relationship of osteoprotegerin to pulse wave velocity and carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis patients. *Z Rheumatol.* 2016;75(7):723-728. doi: 10.1007/s00393-015-1675-1

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

Новикова Д.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0840-1549>

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

Бланк Л.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4503-7750>

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

Черкасова М.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3246-1157>

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

Сравнение стандартной рентгенографии и магнитно-резонансной томографии при остеоартрите суставов кистей

Д.М. Кудинский¹, А.В. Смирнов¹, Л.И. Алексеева^{1,2}, Е.А. Таскина¹, А.М. Ли́ла^{1,2}, А.С. Потапова¹, А.В. Волков¹

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: Кудинский Данил Маркович, Jet56@yandex.ru

Contacts: Danil Kudinsky, Jet56@yandex.ru

Поступила 17.09.2020
Принята 02.07.2021

Цель исследования – провести сравнительную оценку методик стандартной рентгенографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ) в определении сужения суставных щелей (ССЩ), остеофитов (ОФ), эрозий и подвывихов дистальных межфаланговых (ДМФС) и проксимальных межфаланговых суставов (ПМФС), кортикальных дефектов и подвывихов пястно-фаланговых (ПЯФС) суставов правой кисти и определить показания для назначения МРТ больным с остеоартритом суставов кистей (ОА СК).

Материалы и методы. В исследование включены 64 женщины с клинически верифицированным (по критериям ACR (American College of Rheumatology)) диагнозом ОА СК, которым выполнялись рентгенография суставов правой кисти в передне-задней проекции и МРТ. Средний возраст пациенток составил $65,28 \pm 6,82$ года, возраст начала болезни – $48,81 \pm 7,73$ года, продолжительность заболевания – 15,0 (10,0–19,5) лет. Рентгенограммы были описаны в соответствии со шкалой Келлгрена и Лоуренса, магнитно-резонансные томограммы были проанализированы в соответствии с модифицированной системой Oslo Hand Osteoarthritis Score (ОНОА). Сравнение методик проводилось на основании обнаружения 4 симптомов, выявляемых при рентгенографии и МРТ: ССЩ, наличия ОФ, эрозий и подвывихов.

Результаты. Обе методики показали примерно равное выявление ССЩ в ДМФС, ПМФС и ПЯФС. ОФ обнаруживались у 88% пациенток в ДМФС по данным рентгенографии и у 95% – при использовании МРТ ($p > 0,05$). При МРТ по сравнению со стандартной рентгенографией отмечалось более частое выявление ОФ в ПМФС (86% против 70%; $p = 0,027$) и ПЯФС (66% и 45%; $p = 0,03$). Эрозии в ДМФС были обнаружены у 41% больных по данным МРТ и у 34% – в результате рентгенологического исследования ($p > 0,05$), эрозии в ПМФС – в 27% и 13% случаев ($p = 0,037$), кортикальные дефекты в ПЯФС – в 60% и 8% случаев соответственно ($p = 4,28e^{-10}$). Подвывихи определялись в ДМФС в 23% случаев на рентгенограммах и в 31% – по данным МРТ ($p > 0,05$), в ПМФС – в 8% и 6% соответственно ($p > 0,05$), в ПЯФС подвывихи практически не встречались – в 3% случаев по данным стандартной рентгенографии.

Выводы. МРТ при ОА суставов кистей может применяться для обнаружения эрозивного процесса, проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями суставов, определения воспалительных изменений в кистях и оценки степени их выраженности, однако не имеет значимых преимуществ перед стандартной рентгенографией в определении признаков дегенеративно-дистрофических изменений (ССЩ и ОФ). Подвывихи ПЯФС не характерны для ОА.

Ключевые слова: остеоартрит суставов кисти, межфаланговые суставы, магнитно-резонансная томография, рентгенография

Для цитирования: Кудинский ДМ, Смирнов АВ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Ли́ла АМ, Потапова АС, Волков АВ. Сравнение стандартной рентгенографии и магнитно-резонансной томографии при остеоартрите суставов кистей. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):418–425.

COMPARISON OF STANDARD RADIOGRAPHY AND MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN HAND OSTEOARTHRITIS

Danil M. Kudinskii¹, Alexander V. Smirnov¹, Liudmila I. Alekseeva^{1,2}, Elena A. Taskina¹, Aleksander M. Lila^{1,2}, Alena S. Potapova¹, Alexander V. Volkov¹

Standard radiography in direct projection is the “gold standard” in the diagnosis of hand osteoarthritis (HOA). However, the currently clinically most severe “erosive” or “inflammatory” phenotype of HOA is characterized by the presence of inflammatory symptoms such as bone marrow lesion (BML), synovitis and tenosynovitis, which are not visible on the radiograph by the nature of the study due to the low optical density. In addition, X-ray examination is planar and has no possibility of multiplanar visualization. This dictated the need to search for a more informative visualization technique in HOA.

Aim – to compare the sensitivity and specificity of standard radiography and magnetic resonance imaging (MRI) techniques in determining the symptoms of osteoarthritis (OA) of the distal interphalangeal (DIP), proximal interphalangeal (PIP) and metacarpophalangeal (MCP) joints of the right hand; to determine the indications for the appointment of MRI in patients with HOA.

Materials and methods. The study included 64 women with clinically verified diagnosis of HOA according to ask criteria. For the first time, X-rays of the joints of the right hand in the anterior-posterior projection and MRI were performed for each of them. Each patient completed the AUSCAN questionnaire. X-rays were described according to the Kellgren and Lawrence systems, magnetic resonance imaging was analyzed according to the modified OHOA system. The sensitivity and specificity of the methods were compared based on the detection of 4 symptoms detected by radiography and MRI: joint space narrowing (JSN), osteophytes (OP), erosions and subluxations. The average age of the patients was 65.28 ± 6.82 years, the age of onset was 48.81 ± 7.73 years, the duration of the disease was 15.0 (10.0–19.5) years.

Results. Both methods showed approximately equal identification JSN symptom in DIP and PIP, 95% definition JSN in MCP. OP were detected in 88% of patients in DIP according to radiography and in 95% – using MRI ($p > 0.05$). In PIP OP were observed in 70% of patients on radiographs and in 86% on magnetic resonance imaging, in MCP – in 45% and 66% of cases, respectively. Erosion in DIP were found in 41% of patients according to MRI and 34% as a result of X-ray examination, in PIP – in 27% and 13% of cases, in MCP – in 60% and 8% of cases, respectively.

Subluxations were determined in DIP 23% on radiographs in 31% of cases by MRI, in PIP – in 8% and 6% ($p>0.05$), in MCP subluxations almost never met – in 3% of cases by conventional radiography.

Conclusions. MRI in HOA can be used in the detection of erosive process, differential diagnosis with other diseases of the joints, determination of inflammatory changes in the hands and assessment of their severity, but has no significant advantages over standard radiography in determining the symptoms of degenerative-dystrophic nature (JSN and OP). Subluxations of the MCP joints are not typical for the HOA.

Key words: hand osteoarthritis, interphalangeal joints, magnetic resonance imaging, conventional radiography

For citation: Kudinskii DM, Smirnov AV, Alekseeva LI, Taskina EA, Lila AM, Potapova AS, Volkov AV. Comparison of standard radiography and magnetic resonance imaging in hand osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):418–425 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-418-425

В настоящее время стандартная рентгенография признана «золотым стандартом» в диагностике остеоартрита суставов кистей (ОА СК), поскольку позволяет достаточно детально визуализировать структурные изменения костей, формирующих суставы, является менее затратной по сравнению с другими существующими методиками, оказывает небольшую лучевую нагрузку, а также сравнительно проста в использовании и занимает небольшое количество времени. Вместе с тем в рекомендациях EULAR (European League against Rheumatism) 2017 г. [1] отмечаются отсутствие необходимости использования данных методик при классических типичных проявлениях ОА СК и возможность их применения для уточнения степени тяжести поражения или для выявления дополнительных диагнозов. Тем не менее, при необходимости использования методов дополнительной визуализации рекомендовано использовать магнитно-резонансную томографию (МРТ) или ультразвуковое исследование (УЗИ) для более точной верификации изменений в мягких тканях (связках, мышцах, энтезисах), а для лучшей детальной оценки костной структуры – МРТ или компьютерную томографию (КТ). Наиболее тяжелой клинической формой ОА СК на сегодняшний день является эрозивный остеоартрит (ЭОА), который относится к «воспалительному» фенотипу ОА СК. К сожалению, стандартная рентгенография не обладает возможностью визуализации таких признаков воспалительного процесса, как остеоит, синовит, теносиновит, а вопрос о чувствительности к определению эрозивных дефектов при ОА СК остается открытым по настоящее время.

В связи с этим целью нашего исследования явилась сравнительная оценка методик стандартной рентгенографии и МРТ в определении сужения суставной щели (ССЩ), остеофитов (ОФ), эрозий и подвывихов в дистальных межфаланговых (ДМФС), проксимальных межфаланговых (ПМФС) и пястнофаланговых (ПЯФС) суставах правой кисти и определение показаний для назначения МРТ больным с ОА СК.

Материалы и методы

В исследование включены 64 женщины с клинически верифицированным по критериям ACR (American College of Rheumatology) диагнозом ОА СК, подписавшие информированное согласие. Средний возраст пациенток составил 65,28±6,82 года, возраст начала ОА – 48,81±7,73 года, продолжительность заболевания – 15,0 (10,0–19,5) лет. На каждого больного заполнялась индивидуальная карта, включающая антропометрические показатели, данные анамнеза и клинического осмотра, индекс AUSCAN. Всем пациенткам проводились рентгенография суставов правой кисти в передне-задней проекции и МРТ. Рентгенограммы были описаны в соответствии со шкалой Келлгрена и Лоуренса [2]. Данные МРТ оценивались согласно протоколу Oslo Hand Osteoarthritis Score (ОНОА) [3]. Система анализа МРТ-томограмм ОНОА была валидирована в 2015 г. I.K. Naugen и соавт. [3]. При данной методике выполняется балльная оценка по 9 параметрам в межфаланговых суставах II–V пальцев кисти с применением контрастного препарата с визуализацией синовитов, теносиновитов, эрозий, кист,

Таблица 1. Градация изменений на МРТ межфаланговых суставов кистей согласно системе ОНОА

Изменения сустава	Градация
Синовит	Оценивается в ДМФС и ПМФС третьими частями объема синовиальной оболочки: 0 – норма; 1 – легкая степень; 2 – средняя степень; 3 – тяжелая степень
Теносиновит сгибателя	0 – норма; 1 – <0,5 толщины сухожилия; 2 – от >0,5 до <1 толщины сухожилия; 3 – >1 толщины сухожилия
Эрозия	Оцениваются в ДМФС и ПМФС. Дистальная и проксимальная части суставов подсчитываются по отдельности: 0 – нет эрозий; 1 – 1–2 малых эрозий и/или субхондральный коллапс кости (по типу «крыльев чайки»); 2 – средние или >3 малых эрозий с общей площадью, равной 1 средней эрозии; 3 – большая или несколько малых/средних эрозий с общей площадью, равной 1 большой эрозии
Киста	Оцениваются в ДМФС и ПМФС. Дистальная и проксимальная части сустава подсчитываются по отдельности: 0 – нет кист; 1 – >1 кистозного изменения
ОФ	Оцениваются в ДМФС и ПМФС. Дистальная и проксимальная части сустава подсчитываются по отдельности: 0 – нет остеофитов; 1 – 1–2 малых остеофитов; 2 – >3 малых или средних остеофитов; 3 – большие остеофиты
ССЩ	Оцениваются в ДМФС и ПМФС. 0 – нет сужения; 1 – малое сужение; 2 – контакт костных поверхностей в части сустава; 3 – контакт костных поверхностей в целом суставе
Смещение	Оцениваются в ДМФС и ПМФС. Сублюксация/люксация сустава во фронтальной и сагиттальной плоскостях подсчитываются по отдельности: 0 – нет смещения; 1 – есть смещение
Остеит	Оценивается в ДМФС и ПМФС. Подсчитывается как пропорция кости с остеоитом в дистальной и проксимальной частях сустава по отдельности: 0 – нет остеоита; 1 – 1–33% объема кости с остеоитом; 2 – 34–66% объема кости с остеоитом; 3 – 67–100% объема кости с остеоитом
Коллатеральные связки	Оцениваются в ДМФС и ПМФС. Лучевая и локтевая части сустава оцениваются по отдельности: 0 – коллатеральные связки интактны; 1 – утолщены/уплотнены; 2 – гиперинтенсивность сигнала в режиме T2 STIR в местах прикрепления связок

Примечание: ДМФС – дистальный межфаланговый сустав; ПМФС – проксимальный межфаланговый сустав; ОФ – остеофит; ССЩ – сужение суставной щели

ОФ, ССЦ, подвывихов, остеоита и изменений коллатеральных связок. В зависимости от выраженности изменений каждому из перечисленных выше симптомов присваивается определенное количество баллов (табл. 1).

В нашем исследовании была использована модифицированная система ОНОА: в связи с малым объемом информации по данной локализации при ОА в протокол также были добавлены II–V ПЯФС, оцениваемые по 8 из вышеперечисленных параметров (исключая теносиновиты, так как они оцениваются относительно сухожилия целого пальца), и не проводилось внутривенное контрастирование. В связи с длительностью и затратностью исследования оценивались суставы только правой кисти как ведущей.

Для проведения статистической обработки было использовано специализированное программное обеспечение – Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Проведены анализ на нормальность распределения переменных с помощью тестов Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка и частотный анализ. Используются методы описательной статистики с вычислением минимальных, максимальных и средних значений переменных, стандартных отклонений, медианы, интерквартильного размаха (25-й; 75-й процентиля), параметрические (t-тест Стьюдента) и непараметрические (тест Вилкоксона, χ^2) критерии. Для анализа отношений вероятностей в группах рассчитывали относительный риск (ОР) и 95%-й доверительный интервал (ДИ). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В таблице 2 представлена характеристика МРТ-изменений согласно методике ОНОА. Также нами проведена суммарная оценка изменений в соответствии со следующими референсными значениями: <10 – слабовыраженный, $10–20$ – умеренный, >20 – выраженный ОА суставов правой кисти. Так, медиана суммарного балла для II–V ДМФС составила $20,5 [13,0–30,0]$, для II–V ПМФС – $24,0 [12,5–32,5]$ и для II–V ПЯФС – $10,5 [7,0–15,5]$, что указывает на тяжелое течение ОА у большинства пациенток, включенных в исследование.

При рентгенологическом обследовании преимущественно у всех лиц определялась 3-я стадия ОА, что еще раз подтверждает, что у большинства лиц ССЦ и ОФ выявлялись в ДМФС и ПМФС. Эрозивные изменения, подвывихи чаще регистрировались в ДМФС, при этом субхондральные кисты встречались в равной степени во всех группах суставов (табл. 3).

Интересными представляются рентгенологические находки, выявленные при использовании методики стандартной рентгенографии, такие как односторонние и у единственной пациентки – двусторонние деформации и подвывихи I запястно-пястных суставов. У одной пациентки с III рентгенологической стадией заболевания наблюдалась слабовыраженная кистовидная перестройка костей запястий, у одной пациентки – кистовидная перестройка шиловидного отростка дистального эпифиза левой локтевой кости. У единственной пациентки с III стадией заболевания по шкале Келлгрена и Лоуренса имелось

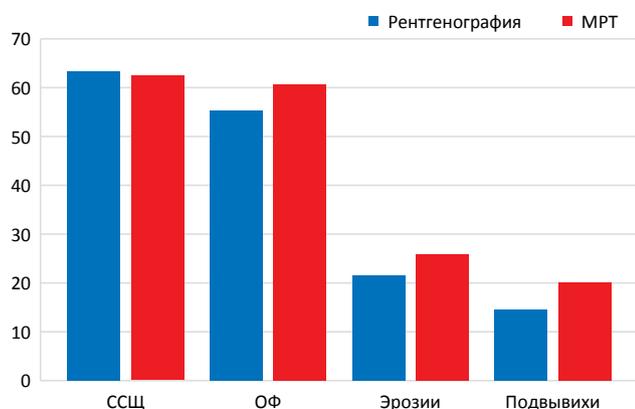
Таблица 2. Частота выявления МР-изменений у пациенток с ОА правой кисти ($n=64$)

Название МР-симптома	Количество случаев, n (%)	Балл по ОНОА, Ме [25-й; 75-й процентиля]
Теносиновиты сухожилий сгибателей/разгибателей	45 (70%)	3,0 [0; 4,0]
<i>Дистальные межфаланговые суставы</i>		
Синовит	17 (27%)	0,0 [0,0; 6,0]
Эрозии	26 (41%)	0,0 [0,0; 2,0]
Субхондральные кисты	7 (11%)	0,0 [0,0; 2,0]
ОФ	61 (95%)	8,0 [5,0; 12,0]
ССЦ	63 (98%)	5,11±1,94
Подвывихи	20 (31%)	0,0 [0,0; 1,0]
Остеит	22 (34%)	0,0 [0,0; 1,50]
Дегенеративные изменения коллатеральных связок	44 (69%)	8,0 [0,0; 8,0]
<i>Проксимальные межфаланговые суставы</i>		
Синовит	50 (78%)	2,0 [1,0; 3,0]
Эрозии	17 (27%)	0,0 [0,0; 0,0]
Субхондральные кисты	8 (13%)	0,0 [0,0; 0,0]
ОФ	55 (86%)	6,0 [3,5; 10,0]
ССЦ	62 (97%)	4,36±1,68
Подвывихи	5 (8%)	0,0 [0,0; 0,0]
Остеит	14 (22%)	0,0 [0,0; 0,0]
Дегенеративные изменения коллатеральных связок	48 (75%)	8,0 [2,0; 8,0]
<i>Пястно-фаланговые суставы</i>		
Синовит	33 (52%)	1,0 [0,0; 3,0]
Кортикальные дефекты	38 (60%)	1,0 [0,0; 2,0]
Субхондральные кисты	22 (34%)	0,0 [0,0; 1,0]
ОФ	42 (66%)	2,0 [0,0; 3,0]
ССЦ	59 (92%)	3,47±1,22
Подвывихи	0 (0%)	0,0 [0,0; 0,0]
Остеит	24 (38%)	0,0 [0,0; 1,0]
Дегенеративные изменения коллатеральных связок	31 (48%)	0,0 [0,0; 4,0]

Примечание: ОФ – остеофит; ССЦ – сужение суставной щели

Таблица 3. Частота выявления рентгенологических изменений у пациенток с ОА кистей (n=64)

Название рентгенологического симптома	Число больных, n (%)
<i>Дистальные межфаланговые суставы</i>	
Сужение суставной щели	64 (100%)
Остеофиты	56 (88%)
Остеосклероз	21 (33%)
Эрозии	22 (34%)
Кисты	23 (36%)
Подвывихи	15 (23%)
<i>Проксимальные межфаланговые суставы</i>	
Сужение суставной щели	64 (100%)
Остеофиты	45 (70%)
Остеосклероз	12 (19%)
Эрозии	8 (13%)
Кисты	22 (34%)
Подвывихи	4 (6%)
<i>Пястно-фаланговые суставы</i>	
Сужение суставной щели	61 (95%)
Остеофиты	29 (45%)
Остеосклероз	3 (5%)
Эрозии	5 (8%)
Кисты	18 (28%)
Подвывихи	2 (3%)



подозрение на анкилоз I–II запястно-пястных суставов справа, а также определялись подвывихи и выраженная деформация трапецевидно-ладьевидного и I запястно-пястного суставов левой кисти. В двух случаях встречался

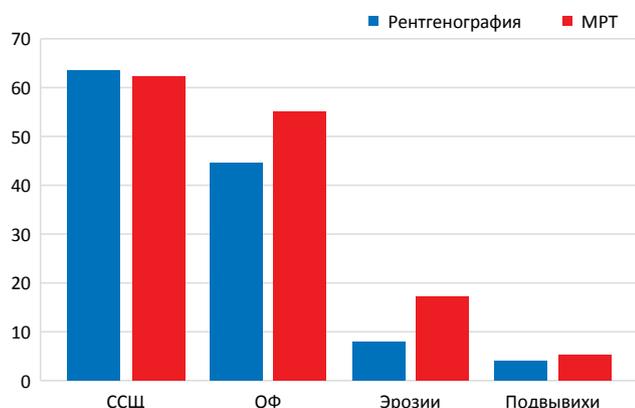


Рис. 2. Сравнение частоты выявления признаков остеоартрита в проксимальных межфаланговых суставах правой кисти по данным стандартной рентгенографии и МРТ

умеренно выраженный периартикулярный кальциноз мягких тканей в проекции I–II запястно-пястных суставов. В единичных случаях наблюдались деформация дистального эпифиза локтевой кости и кортикальный дефект головчатой кости. Наиболее вероятно, обнаруженные симптомы имели посттравматическую природу возникновения.

Для изучения вопроса о более точной инструментальной диагностике ОА СК мы провели частотное сравнение выявления ССС, ОФ, эрозий и подвывихов, обнаруживаемых при стандартной рентгенографии и МРТ. Так, обе методики продемонстрировали примерно равную частоту определения анализируемых симптомов в ДМФС: ССС – в 100% случаев по данным рентгенографии и в 98% по данным МРТ ($p>0,05$); ОФ – в 88% и 95% случаев ($p>0,05$); эрозии – в 34% и 41% случаев ($p>0,05$), подвывихи – в 23% и 31% случаев соответственно ($p>0,05$) (рис. 1).

Обе методики (рис. 2) также в равной степени выявляли ССС (100% при рентгенографии и 97% при МРТ; $p>0,05$) и подвывихи (соответственно 6% и 8%; $p>0,05$) в ПМФС. Однако частота обнаружения ОФ и эрозий в этой области была статистически значимо выше при МРТ: для ОФ – 86% против 70% (ОР=2,58; 95% ДИ: 1,06–6,26; $p=0,027$), для эрозий – 27% против 13% соответственно (ОР=2,53; 95% ДИ: 1,00–6,39; $p=0,037$). Таким образом, МР-исследование имеет преимущества в диагностике как ОФ, так и эрозивных дефектов в ПМФС.

Схожие результаты были получены при проведении сравнительного анализа в ПЯФС (рис. 3). Так, ССС регистрировалось в 95% случаев при стандартной рентгенографии и в 92% по данным МРТ ($p>0,05$). Как и в ПМФС, ОФ и кортикальные дефекты в головках пястных костей статистически значимо чаще отмечались при МР-исследовании, чем при рентгенографии: 66% против 45% (ОР=2,3; 95% ДИ: 1,13–4,7; $p=0,03$) и 60% против 8% ($p=4,28e^{-10}$) соответственно. Безусловный интерес представляет тот факт, что подвывихи в ПЯФС практически не встречались (3% по данным рентгенографии и 0% по данным МРТ; $p>0,05$), что, возможно, является признаком, позволяющим проводить дифференциальную диагностику с другими ревматическими заболеваниями.

Рис. 1. Сравнение частоты выявления признаков остеоартрита в дистальных межфаланговых суставах правой кисти по данным стандартной рентгенографии и МРТ

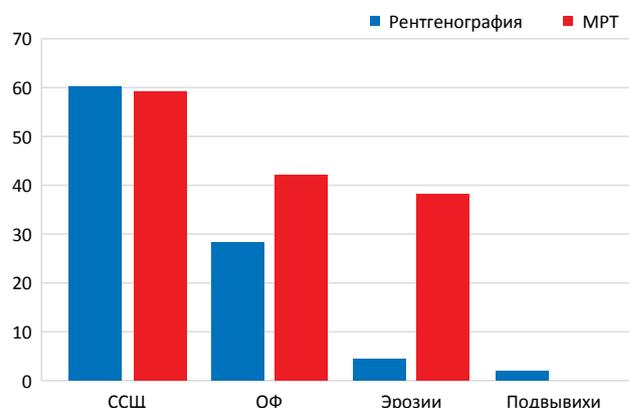


Рис. 3. Сравнение частоты выявления признаков остеоартрита в пястно-фаланговых суставах правой кисти по данным стандартной рентгенографии и МРТ

Далее представлены некоторые случаи, где продемонстрированы две пациентки с показаниями для проведения МРТ-исследования и одна пациентка, не имеющая таковых.

Случай 1. Пациентка В., 77 лет.

На рентгенограмме пальцев правой кисти первой пациентки имеются ССШ всех суставов в зоне видимости в различной степени выраженности, крупные ОФ на краях II, V ДМФС, а также эрозия суставной поверхности V ДМФС (рис. 4). В III ПМФС отмечаются лишь незначительное околосуставное усиление рентген-прозрачности костной ткани и небольшое разрежение трабекулярной структуры кости за счет наличия кистовидных просветлений в субхондральных отделах. Контуры суставных поверхностей эпифизов фаланговых костей имеют относительно ровные четкие контуры. В головке IV пястной кости присутствует одиночная мелкая киста, прерыв кортикального слоя не визуализируется.

Пациентке была выполнена МРТ II–V пальцев правой кисти (рис. 5).

В III ПМФС правой кисти отмечается грубый кортикальный дефект, занимающий до 50% суставной поверхности, с характерным умеренно выраженным перифокальным остеитом в подлежащих субхондральных отделах. Периартикулярно, на фоне умеренно уплотнённых мягких тканей, визуализируются немногочисленные скопления жидкости внутри капсулы сустава, а также неравномерное утолщение и нечёткость контуров коллатеральных связок. Аналогичные изменения прослеживаются и во II ПМФС. В головке IV пястной кости правой кисти визуализируется сравнительно крупный внутрисуставной кортикальный дефект – нетипичная для ОА СК эрозия.

Случай 2. Пациентка Т., 67 лет. МРТ II–V пальцев правой кисти, режим T2 STIR, и стандартная рентгенограмма (рис. 6).



Рис. 4. Пациентка В., 77 лет. Рентгенограмма II–V пальцев правой кисти. Конфигурация III ПМФС (обозначен на рисунке стрелкой) типична, суставные поверхности имеют четкие ровные контуры, суставная щель неравномерно умеренно сужена. В субхондральных отделах костей, формирующих сустав, прослеживается небольшое разрежение трабекулярной структуры. Внутрикостных и деструктивных изменений достоверно не обнаружено

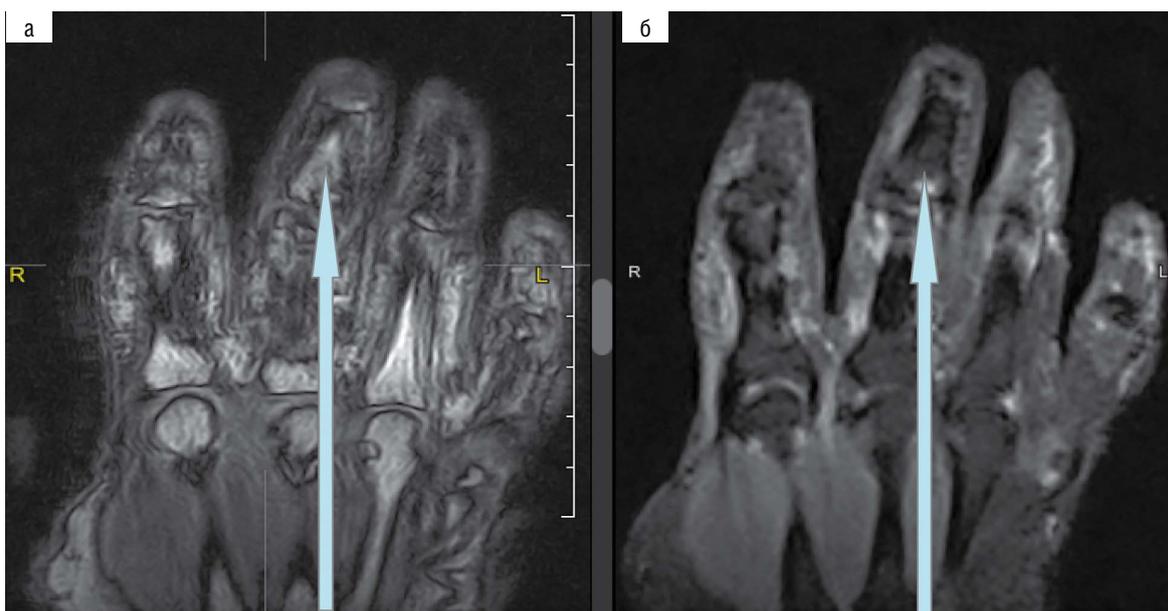


Рис. 5. Пациентка В., 77 лет. МРТ II–V пальцев правой кисти. **а** – в режиме T1 в проксимальном эпифизе промежуточной фаланговой кости III пальца правой кисти (обозначен стрелкой) визуализируется крупный (до 60% объема суставной поверхности) эрозивный дефект со слабовыраженным гипоинтенсивным ободком остеосклероза по периферии; **б** – в режиме T2 STIR эрозивный дефект (обозначен стрелкой) имеет характерную гиперинтенсивность МР-сигнала. Подлежащая суставная поверхность дистального эпифиза проксимальной фаланговой кости также отечна в субхондральных отделах; периартикулярно в пределах суставной капсулы и по ходу коллатеральных связок визуализируется умеренное скопление свободной жидкости

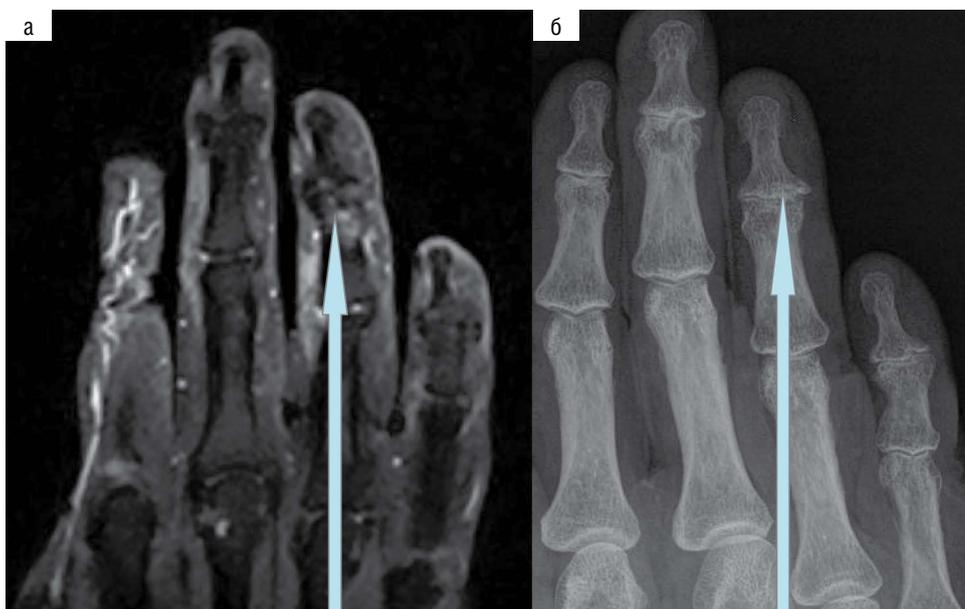


Рис. 6. Пациентка Т., 67 лет. **а** – МРТ в режиме T2 STIR. В IV ДМФС правой кисти на фоне резкого сужения суставной щели визуализируется крупная эрозия дистального эпифиза промежуточной фаланговой кости (обозначена стрелкой) с выраженным перифокальным отеком костного мозга в виде усиления интенсивности МР-сигнала, занимающего более 50% объёма суставной поверхности. Помимо этого, в контактных субхондральных отделах обеих костей определяются точечные гиперинтенсивные кисты, в полости IV ПМФС имеется значительное количество свободной жидкости. **б** – рентгенограмма, «коллапс» IV ДМФС по типу «крыльев чайки» (обозначен стрелкой), субхондральные отделы дистальной фаланги полосовидно склерозированы по контуру суставных поверхностей, крупная киста в субхондральном отделе дистального эпифиза промежуточной фаланговой кости. Типичная эрозия центральной локализации



Рис. 7. Пациентка К., 63 года. МРТ в режиме T1 (**а**) и рентгенограмма (**б**) II–V пальцев правой кисти. Дефигурация III ПМФС, его «коллапс» по типу «крыльев чайки» с выраженной деформацией суставных поверхностей, крупными эрозивными дефектами и сформированным подвывихом, диагностируются одинаково достоверно при помощи обеих методик визуализации (отмечены стрелками)

При анализе рентгенограммы отмечаются резкое и неравномерное ССЩ в III–V ДМФС, их «коллапс» по типу «крыльев чайки», а также множественные типичные для ОА СК центральной локализации эрозии суставных поверхностей с умеренно выраженным полосовидным субхондральным остеосклерозом, подвывих III ДМФС. В режиме T2 STIR истинная площадь поражения IV ДМФС оказывается значительно больше в сравнении с таковой на рентгенограмме, а также отчётливо визуализируются распространённый перифокальный остеоит и синовит по медиальной поверхности пальца на уровне IV ПМФС. Кистовидный дефект в головке III пястной кости на рентгенограмме не виден.

Случай 3. Пациентка К., 63 года. Стандартная рентгенограмма II–V пальцев правой кисти и МРТ, режим T1 (рис. 7).

Типичная для IV стадии по Келлгрену и Лоуренсу картина сходна по данным обеих методик визуализации: на фоне выраженных деформаций и вынужденного неполного сгибания фаланг в доступных для сравнения II, III ПМФС пальцев правой кисти отмечаются грубые крупные эрозии по типу «зубьев пилы» с контактом участков деформированных суставных поверхностей на большем протяжении, выраженный остеофитоз на краях суставных поверхностей эпифизов. В данном случае в терминальных стадиях процесса обе методики достаточно информативны как в плане выявления степени дегенеративного поражения, так и для визуализации типичных «центральных эрозий». Следовательно, у данной пациентки показаний для выполнения МРТ суставов кисти нет.

Обсуждение

Известно, что ССЩ является основным признаком для оценки состояния хряща. Несмотря на сравнительно небольшой размер межфаланговых суставов кистей, обе методики визуализации показали равную чувствительность в выявлении данного симптома во всех группах суставов и оказались достаточно информативны и применимы для анализа ширины суставной щели, что свидетельствует об отсутствии преимуществ МРТ перед стандартной рентгенографией в прямой проекции для определения этого признака (в норме суставная щель в ПЯФС составляет 1,5–2 мм, в межфаланговых суставах – 1–1,5 мм).

Объективным и наибольшим недостатком методики стандартной рентгенографии, помимо невозможности выявления остеоита, теносиновитов, синовитов, мягких тканей и коллатеральных связок, остается отсутствие возможности мультипланарной визуализации изменений, которой обладает МРТ. Вероятно, вследствие этого ОФ в ПМФС и ПЯФС значительно чаще определялись по данным МРТ. В результате двухлетнего наблюдения за 87 пациентами (82% из которых составили женщины со средним возрастом 59 лет) с ОА СК W. Damman и соавт. [4] установили прямую зависимость между рентгенологическим прогрессированием заболевания по шкале Келлгрена и Лоуренса начиная с 2–3-й стадии и выраженностью остеоита и синовитов, увеличением количества и размера ОФ и нарастанием ССЩ, что ещё раз подчеркивает значимость этих признаков и корреляцию между степенью выраженности дегенеративно-дистрофических и воспалительных изменений при ОА этой локализации. Эти данные подтверждены и в работе O. Addimanda и соавт. [5], где продемонстрировано, что при эрозивном фенотипе чаще выявляются ССЩ и ОФ; а также отмечены положительные взаимосвязи между эрозивным процессом и наличием узелков Гебердена, Бушара. I.K. Naugen и соавт. [6] продемонстрировали, что наиболее значимыми предикторами развития эрозий при ОА СК являются остеоит, синовит и ССЩ.

Помимо всего вышеперечисленного, стандартная рентгенография не позволяет в полном объеме визуализировать суставные поверхности суставов фаланг пальцев, что значительно лимитирует возможность раннего обнаружения формирующихся дефектов кортикального слоя кости. Эрозии в ДМФС несколько чаще обнаруживались у пациенток с ОА СК по данным МРТ в сравнении с рентгенографией (в 41% и 34% случаев соответственно), однако разница статистически не значима. Это может быть связано с тем, что эрозивный процесс в ДМФС соответствует 3–4-м стадиям по шкале Келлгрена и Лоуренса, и, следовательно, во-первых, не может расцениваться как признак раннего ОА СК, а во-вторых, не требует уточнения по данным МРТ. Однако в результате наших прежних исследований [7] мы установили диагностическую значимость методики МРТ при эрозивном процессе в ДМФС в выявлении остеоита, дегенеративных изменений коллатеральных связок и подвывихов, а также теносиновитов сухожилий сгибателей в зависимости от наличия эрозий.

Эрозии в ПМФС и кортикальные дефекты в ПЯФС определялись статистически значимо чаще при проведении МРТ ($p=0,037$ и $p=4,28e^{-10}$ соответственно), из чего можно сделать вывод о большей информативности и чувствительности данной методики. На рентгенограмме у пациентов старших возрастных групп невозможна

достоверная оценка головок пястных, проксимальных эпифизов средних и дистальных эпифизов средних фаланговых костей ввиду их малого размера и особенностей рельефа, а также вероятности неточной трактовки малых кортикальных дефектов.

Как было показано нами ранее в статьях [7, 8], эрозивный процесс в межфаланговых суставах кистей при ОА ассоциирован со статистически значимо более частым выявлением крупных ОФ, выраженного ССЩ, остеоита, дегенеративных изменений коллатеральных связок и подвывихов в ДМФС, подвывихов, дегенеративных изменений коллатеральных связок и остеоита в ПМФС, остеоита и кортикальных дефектов в ПЯФС, а также теносиновитов сухожилий сгибателей пальцев кистей. Синовиты, теносиновиты, дегенеративные изменения коллатеральных связок и остеоит при рентгенографии не видны и, следовательно, не могут быть проанализированы. По этой причине таким пациентам может быть показано МРТ-исследование для уточнения наличия или оценки степени выраженности симптомов воспалительного характера.

В предшествующей статье [7] ранее мы уже говорили об обнаружении представляющих несомненный интерес нетипичных для ОА кортикальных дефектов пястных головок (73% у пациенток с ЭОА межфаланговых суставов и 45% у пациенток с неэрозивной формой; $p=0,03$). Наличие таких изменений позволяет предположить иной механизм их возникновения, то есть включить в дифференциально-диагностический ряд другие заболевания суставов, такие как псориатический или ревматоидный артрит. Кроме того, ОА может развиваться параллельно с указанными заболеваниями. В этом случае методика МРТ может оказаться информативной, поскольку, по нашим данным, она обладает большей чувствительностью к выявлению эрозий головок пястных костей и суставных поверхностей ПМФС. Безусловно, такие пациенты нуждаются в динамическом наблюдении.

В результате исследований [7, 8] мы установили прямую зависимость выраженности болевого синдрома по результатам заполнения пациентками опросника AUSCAN от наличия эрозий в межфаланговых суставах кистей, а с учётом полученных в текущем исследовании данных методика рентгенографии обладает меньшей чувствительностью при выявлении эрозивного процесса в ПМФС и ПЯФС, от которого напрямую зависит выраженность воспалительных изменений при ОА СК.

МРТ может быть выполнена при наличии выраженных рентгенологических изменений в рамках фенотипа ОА суставов основания I-х пальцев кистей (в результате наших предыдущих исследований выявлена его ассоциация с ЭОА межфаланговых СК) [8]. По нашим данным это, в отличие от данных W.Y. Kwok и соавт. [9], согласно которым наличие ЭОА в запястно-пястных суставах отмечалось лишь у 2,2%, а ЭОА в межфаланговых суставах – у 0,5%, рентгенологически ассоциировано с более тяжёлым течением ОА межфаланговых суставов и, наиболее вероятно, указывает на наличие ЭОА, а также напрямую влияет на выраженность болевого синдрома у этих больных.

Таким образом, на основании полученных результатов [7, 8] можно суммировать показания для выполнения МРТ при остеоартрите кистей:

1. У пациенток с клиническим диагнозом ОА СК, установленным по критериям ACR, при обнаружении эрозий по данным рентгенографии суставов

кистей — для уточнения наличия симптомов воспалительного характера.

2. Пациенткам с эрозиями межфаланговых суставов и кортикальными дефектами ПЯФС — для исключения другой природы происхождения этих эрозий и с целью дифференциальной диагностики.

3. При наличии выраженных дегенеративно-дистрофических изменений (3–4-я стадии ОА по шкале Келлгрена и Лоуренса), в частности при нахождении крупных ОФ и ССЦ в ПМФС, ССЦ и любых размеров ОФ на краях суставных поверхностей ПЯФС, в сочетании с выраженным болевым синдромом (>200 мм по AUSCAN).

4. При вовлечении в патологический процесс трапецевидно-ладьевидного и 1-го запястно-пястного суставов кистей у пациенток с ОА межфаланговых суставов кистей.

В заключение следует отметить, что МРТ с учётом высокой стоимости, требовательности к квалифицированному анализу и ограничений, связанных с невозможностью использования магнитного поля у пациентов с установленными эндопротезами, кардиостимуляторами или клаустрофобией, имеет важное значение для обнаружения эрозивного процесса в суставах кистей, в проведении дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, обнаружении

воспалительных изменений в кистях и оценке степени их выраженности, однако должна выполняться после стандартной рентгенографии, являющейся «золотым стандартом» при ОА СК. К подобному выводу пришли и М.С. Kortekaas и соавт. [10].

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

Источник финансирования

Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме. Исследование выполнено в рамках научной темы № НИОКТР АААА-А19-119021190150-6 «Разработка методов комплексной терапии заболеваний костно-мышечной системы».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sakellariou G, Conaghan PG, Zhang W, Bijlsma JWJ, Boyesen P, D'Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the clinical management of peripheral joint osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1484-1494. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210815
2. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16:494-502.
3. Haugen IK, Lillegraven S, Slatkowsky-Christensen B, Haavardsholm EA, Sesseng S, Kvien TK, et al. Hand osteoarthritis and MRI: Development and first validation step of the proposed Oslo Hand Osteoarthritis MRI score. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1033-1038. doi: 10.1136/ard.2010.144527
4. Damman W, Liu R, Bloem JL, Rosendaal FR, Reijnen M, Kloppenburg M. Bone marrow lesions and synovitis on MRI associate with radiographic progression after 2 years in hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):214-217. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-209036
5. Addimanda O, Mancarella L, Dolzani P, Punzi L, Fioravanti A, Pignotti E, et al. Clinical and radiographic distribution of structural damage in erosive and nonerosive hand osteoarthritis. *Arthritis Care Res*. 2012;64(7):1046-1053. doi: 10.1002/acr.21658
6. Haugen IK, Slatkowsky-Christensen B, Boyesen P, Sesseng S, van der Heijde D, Kvien TK. MRI findings predict radiographic progression and development of erosions in hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):117-123. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205949
7. Кудинский ДМ, Смирнов АВ, Алексеева ЛИ, Волков АВ, Таскина ЕА, Лила АМ. Дегенеративные и воспалительные изменения в суставах кистей при остеоартрите по данным магнитно-резонансной томографии. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):15-21. [Kudinsky DM, Smirnov AV, Alekseeva LI, Volkov AV, Taskina EA, Lila AM. Degenerative and inflammatory changes in the joints of the hands in osteoarthritis according to magnetic resonance imaging. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):15-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-15-21
8. Кудинский ДМ, Смирнов АВ, Алексеева ЛИ, Волков АВ, Таскина ЕА, Лила АМ. Рентгенографическая диагностика эрозивного остеоартрита суставов кистей. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(6):662-667. [Kudinsky DM, Smirnov AV, Alekseeva LI, Volkov AV, Taskina EA, Lila AM. Radiographic diagnosis of erosive osteoarthritis of the joints of the hands. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(6):662-667 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-662-667
9. Kwok WY, Kloppenburg M, Marshall M, Nicholls E, Rosendaal FR, Peat G. The prevalence of erosive osteoarthritis in carpometacarpal joints and its clinical burden in symptomatic community-dwelling adults. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(6):756-763. doi: 10.1016/j.joca.2014.03.012
10. Kortekaas MC, Kwok WY, Reijnen M, Wolterbeek R, Boyesen P, van der Heijde D, et al. Magnetic resonance imaging in hand osteoarthritis: Intraobserver reliability and criterion validity for clinical and structural characteristics. *J Rheumatol*. 2015;42(7):1224-1230. doi: 10.3899/jrheum.140338

Кудинский Д.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1084-3920>

Смирнов А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7418-9369>

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

Таскина Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>

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

Потапова А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8627-5341>

Волков А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1784-3699>

Конъюнктивальная биомикроскопия в диагностике микроциркуляторных нарушений при системной склеродермии: новый взгляд на «старый» метод

Н.В. Корнеева¹, Э.Н. Оттева², К.В. Жмеренецкий¹, М.А. Ковалева¹, Т.С. Паневин³

¹ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России 680000, Российская Федерация, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35
²КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края 680009, Российская Федерация, Хабаровск, ул. Краснодарская, 9
³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

¹Far Eastern State Medical University 680000, Russian Federation, Khabarovsk, Muravyova-Amurskogo str., 35
²Postgraduate Institute for Public Health Workers 680009, Russian Federation, Khabarovsk, Krasnodarskaya str., 9
³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Корнеева Наталья Вячеславовна, gladkova1982@mail.ru

Contacts: Natalia Korneeva, gladkova1982@mail.ru

Поступила 20.02.2021
Принята 02.07.2021

Изменения микроциркуляции (МЦ) при системной склеродермии (ССД) являются важным звеном патогенеза и морфогенеза: они определяют клиническую картину заболевания, тяжесть состояния больных и прогноз. Авторы оценивали информативность прямого метода изучения микроциркуляторных расстройств – конъюнктивальной биомикроскопии (КБМ). Использование усовершенствованного оборудования для проведения КБМ и соответствующего алгоритма обследования позволяет на современном этапе улучшить качество полученных данных, упростить и стандартизировать процедуру КБМ, выявлять и анализировать новые предикторы нарушений МЦ. Исследование корреляций изменений МЦ, выявленных при КБМ у больных ССД с клинической картиной болезни, может быть использовано для определения ограниченного набора наиболее значимых параметров МЦ, что позволит упростить анализ первичных данных КБМ и по-новому взглянуть на этот метод, переосмыслив его диагностические возможности при ССД. Поэтому целью данного исследования являлся поиск наиболее значимых для оценки статуса параметров МЦ, выявляемых у больных ССД при КБМ, и упрощение алгоритма данной процедуры.

Материалы и методы. У 48 пациентов с ССД (средний возраст – $51 \pm 1,7$ года) исследована МЦ с помощью КБМ. Связь выявленных изменений с клиническими проявлениями ССД оценивалась с помощью методов линейной корреляции Пирсона и нелинейной корреляции Спирмена. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

Результаты. Кожный счет, активность заболевания, длительность ССД, кожного и сосудистого синдромов продемонстрировали статистически значимые линейные и нелинейные корреляционные связи с семью параметрами МЦ – значением артериоло-венулярного коэффициента (АВК), пятью параметрами, характеризующими плотность капилляров на бульбарной конъюнктиве, и средним диаметром капилляров.

Выводы. Использование ограниченного набора наиболее информативных показателей, характеризующих МЦ, включая АВК и количество капилляров в различных областях темпорального отдела бульбарной конъюнктивы, значительно упрощает интерпретацию данных КБМ, позволяя по-новому взглянуть на диагностические возможности «старого» метода при ССД. Перспективным направлением, по нашему мнению, является оценка динамики указанных параметров МЦ при ССД, а также изучение их связи с данными лабораторных и инструментальных методов исследования.

Ключевые слова: системная склеродермия, конъюнктивальная биомикроскопия, корреляции, микроциркуляция

Для цитирования: Корнеева НВ, Оттева ЭН, Жмеренецкий КВ, Ковалева МА, Паневин ТС.

Конъюнктивальная биомикроскопия в диагностике микроциркуляторных нарушений при системной склеродермии: новый взгляд на «старый» метод. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):426–433.

CONJUNCTIVAL BIOMICROSCOPY IN THE DIAGNOSIS OF MICROCIRCULATORY DISORDERS IN SYSTEMIC SCLEROSIS: A NEW LOOK AT THE “OLD” METHOD

Natalia V. Korneeva¹, Elvira N. Otteva², Konstantin V. Zhmerenetsky¹, Maria A. Kovaleva¹, Taras S. Panevin³

Microcirculatory (MC) disorders in systemic sclerosis (SS) are an important part of pathogenesis, morphogenesis, determine the clinical picture of the disease, the severity of the patient's condition and prognosis. The authors draw attention to a direct method for studying microcirculatory disorders – conjunctival biomicroscopy (CBM). The use of improved equipment for conducting CBM and the survey algorithm allows at the present stage to improve the quality of the data obtained, to simplify and standardize the CBM procedure, to record and analyze new MC predictors. The study of the correlations between MC changes identified in CBM in patients with SS, with the data of the clinical picture, will make it possible to determine a limited set of the most significant MC parameters, simplify the analysis of primary CBM data and take a fresh look at the CBM method, rethinking its diagnostic capabilities SS, which determined the aim of this study.

Materials and methods. In 48 patients suffering from SS (mean age 51 ± 1.7 years), MC was studied by the direct method – conjunctival biomicroscopy. Quantitative parameters of MC are compared with the clinical manifestations of SS by the methods of linear Pearson correlation and Spearman non-linear correlation. The critical value of the level of statistical significance in testing null hypotheses was taken to be 0.05.

Results. The main clinical manifestations of SS: the duration of the disease (months), skin count (points), the activity of the disease (points), the duration of skin syndrome (months) and the duration of vascular syndrome (months) showed statistically significant linear and non-linear correlation with seven MC parameters: the value of the arteriolo-to-venule ratio (AVR), five parameters characterizing the density of capillaries on the bulbar conjunctiva and the average diameter of capillaries.

Conclusion. A limited set of the most informative MC signs in the form of AVR and the number of capillaries in various areas of the temporal section of the bulbar conjunctiva greatly simplify the interpretation of CBM data and allow a new look at the diagnostic capabilities of the “old” method in SS. A promising direction, in our opinion, is the further study of the indicated MC parameters and the identification of possible correlations with the data of laboratory, instrumental methods of research and assessment of the dynamics of the indicated MC parameters in case of SS.

Key words: systemic sclerosis, conjunctival biomicroscopy, correlations, microcirculation

For citation: Korneeva NV, Otteva EN, Zhmerenetsky KV, Kovaleva MA, Panevin TS. Conjunctival biomicroscopy in the diagnosis of microcirculatory disorders in systemic sclerosis: A new look at the “old” method. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):426–433 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-426-433

Системную склеродермию (ССД) можно рассматривать как универсальную модель прогрессирующей генерализованной васкулопатии и облитерирующей микроангиопатии. Микроциркуляторные нарушения при ССД выявляются и оцениваются с помощью прямого метода – капилляроскопии ногтевого ложа (КНЛ); другой не менее информативный метод исследования микрососудов – конъюнктивальная биомикроскопия (КБМ) – не получил широкого распространения в современной клинической практике. Так, анализ результатов поисковых запросов по прямым методам изучения микроциркуляции (МЦ) при ССД в базе данных MEDLINE с использованием инструмента PubMed Search Builder, куда были включены следующие сочетания терминов: «systemic sclerosis», «conjunctival biomicroscopy», «nailfold capillaroscopy», – показал 520 статей отечественных и зарубежных исследователей, в которых описывалось изучение различных аспектов МЦ при ССД с использованием КНЛ. Первые единичные публикации датировались 1953 г., но с 80-х гг. XX века наблюдается значительный рост числа работ по применению КНЛ в ревматологической практике и, в частности, при ССД. Происходит совершенствование капилляроскопического оборудования [1], разрабатываются подходы к методологии проведения процедуры КНЛ [1, 2] и анализу полученных результатов [3], классификационные критерии с использованием данных КНЛ [4], изучаются корреляции микроциркуляторной картины с активностью, длительностью заболевания, наличием висцеральной патологии [5–7], лабораторными предикторами [6–8] и генами [9]. Использование метода КБМ упоминается лишь в 6 работах, опубликованных только в отечественных журналах. Единичные работы датировались 1985–1990 гг. (5 статей), последняя статья в этом списке была опубликована после длительного перерыва, в 2014 году.

Широкий интерес к КНЛ при ССД обусловлен, во-первых, наличием в клинической картине ССД синдрома Рейно (СР) – эпизодов преходящей ишемии вследствие вазоспазма дигитальных артерий, прекапиллярных артериол и кожных артериовенозных шунтов; а во-вторых, возможностью наблюдать только один вид микрососудов (капилляров), что упрощает процедуру регистрации, распознавания и учета полученных данных в сравнении с КБМ. С другой стороны, учитывая системный характер заболевания, может представлять интерес исследование других составляющих микроциркуляторного русла (МЦР), например, артериол, венул, артериовенозных анастомозов, не доступных при КНЛ. Кроме того, изучение морфологии и количества капилляров, а также динамики этих показателей на других участках МЦР, не связанных с проявлениями СР, может способствовать уточнению целого ряда патогенетических аспектов ССД.

Эти диагностические возможности реализуются при КБМ, которая применяется в экспериментальных работах и в клинической практике (в общей терапии, кардиологии, нефрологии и эндокрино-

логии) на кафедре факультетской терапии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России (ДВГМУ) с 70-х гг. XX века. За это время оборудование для КБМ усовершенствовано [10], неоднократно модернизировались и оттачивались методология процедуры КБМ и подходы к учету, количественной и качественной оценке полученных данных [11]. А в последние годы за счет применения современных математических методов обработки результатов появилась возможность алгоритмизировать и упростить процедуру КБМ при различных заболеваниях и состояниях [12].

Интерес к КБМ продиктован ее преимуществами в сравнении с КНЛ: на результат не влияет температура окружающей среды, к которой крайне чувствительны дистальные дигитальные артериолы при ССД; СР не затрагивает конъюнктивальные микрососуды; появляется возможность проследить влияние не только вазоспастических, но и других механизмов на изменения резистивных сосудов. Кроме того, потеря концевых фаланг пальцев при ССД снижает в ряде случаев информативность КНЛ. Учитывая системный характер заболевания, большой интерес представляет оценка всех составляющих МЦР, а не только капилляров. Четкая количественная характеристика МЦР и МЦ, разработанная на кафедре факультетской терапии ДВГМУ позволяет проводить математические сопоставления с рядом клинических и лабораторно-инструментальных параметров при ССД, выявляя наиболее информативные из них.

Цель исследования – поиск наиболее значимых для оценки статуса параметров микроциркуляции, выявляемых у больных системной склеродермией при конъюнктивальной биомикроскопии, и упрощение алгоритма данной процедуры.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 48 пациентов с ССД, средний возраст составил $51 \pm 1,7$ года (здесь и далее: $M \pm m$, где M – среднее значение, m – ошибка среднего); соотношение женщин и мужчин – 46:2. Диагноз ССД верифицирован согласно классификационным критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism, ACR/EULAR) 2013 г. [13]. Средняя длительность заболевания составила $68,7 \pm 10$ мес. Подострое течение отмечено у 6 (12,5%) пациентов, хроническое – у 42 (78,5%). Для оценки выраженности уплотнения кожи использовался модифицированный кожный счет по G. Rodnan [14], который составлял в среднем $8,1 \pm 0,6$. У 16 больных была лимитированная (лССД), у 15 – диффузная (дССД) форма ССД, у 17 – перекрестный синдром (у 5 из них симптоматика ССД сочеталась со смешанным заболеванием соединительной ткани, у 8 – с ревматоидным артритом, у 2 – с системной красной волчанкой, у 1 – с дерматомиозитом, у 1 – с синдромом Шегрена). Активность заболевания оценивали по индексу активности [15, 16], который составлял в среднем $2,2 \pm 0,2$.

Сосудистый синдром (СР), представленный дигитальными язвочками и рубчиками, выявлен у 47 (98%), поражение кожи – у 100%, общие симптомы – у 14 (29,2%), поражение суставов – у 34 (70,8%), поражение легких – у 23 (47,9%) пациентов. Длительность этих изменений составляла в среднем $118,1 \pm 17,3$, $68,6 \pm 10$, $29,2 \pm 6,9$, $46,3 \pm 10,3$ и $22,2 \pm 4,0$ мес. соответственно.

Критериями исключения были: жалобы на сухость, зуд, жжение и покраснение глаз; травмы, установленные ранее заболевания и перенесенные операции на глазах; использование любых глазных капель, назальных сосудосуживающих капель и спреев; отказ пациента.

Всем проводили исследование МЦ с использованием смонтированной на кафедре факультетской терапии ДВГМУ установки для проведения КБМ, которая была многократно модифицирована. Сейчас она состоит из щелевой лампы ЦЛ-2Б, цифровой видеокамеры Panasonic NV-GS500, неподвижно фиксированной к одному из окуляров лампы, и персонального компьютера. Последовательно просматривали и записывали видеоизображение темпоральных отделов бульбарной конъюнктивы левого, а затем правого глаза. Из записанного видеоизображения, имеющего 96-кратное увеличение (оптика щелевой лампы – 8 крат, видеокамера – 12 крат), получали микрофотографии, имеющие аналогичное увеличение, и по ним осуществляли морфометрию микрососудов с помощью экранной линейки Universal Desktop Ruler (AVPSoft, Россия), которую предварительно калибровали под нужный масштаб, используя объект-микрометр с ценой деления 10 мкм; результаты получали в мкм. Производили подсчет среднего диаметра микрососудов, артериоло-венулярного коэффициента (АВК), количества капилляров на 1 мм^2 изучаемой

поверхности бульбарной конъюнктивы. Измерения делали в зоне угла глаза, центральной, переходной и перилимбальной областях темпорального отдела, определяли среднюю плотность капилляров на 1 мм^2 поверхности конъюнктивы. Оценивали полуколичественным способом степень внутрисосудистой агрегации эритроцитов (ВСАЭ) в артериолах, венах и капиллярах (всего 4 степени) [17]. Количественные показатели МЦР заносили в базу данных.

С помощью корреляционного анализа оценивалась связь параметров МЦ с количественными показателями, характеризующими клиническую картину ССД. Статистический анализ данных выполнен в центре «БИОСТАТИСТИКА» с помощью статистических пакетов SAS 9.4 и Statistica 12. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Для оценки парных корреляционных связей использовались коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена [18].

Результаты

Первоначально был проведен корреляционный анализ микроциркуляторных признаков, которые оценивались при КБМ, и числовых значений, характеризующих клинические проявления ССД по всему массиву данных ($n=48$). Результаты представлены в таблице 1.

Только четыре клинических параметра имели корреляционные связи с изменениями в МЦР при ССД. Это длительность заболевания, кожный счет, длительность кожного синдрома и коэффициент активности заболевания. В основном выраженность клинических проявлений имела статистически значимые средней силы отрицательные

Таблица 1. Связь клинических параметров с данными КБМ по всей группе пациентов с ССД ($n=48$)

Клинический параметр	Данные КБМ	Коэффициент корреляции Пирсона (r)	Коэффициент корреляции Спирмена (r)	P
Длительность заболевания (мес.)	средняя плотность капилляров в центральной зоне бульбальной конъюнктивы	–	–0,29247	$p_2=0,0437$
	средняя плотность капилляров в зоне перилимба	–	–0,37142	$p_2=0,0093$
	средняя плотность капилляров на 1 мм^2 поверхности конъюнктивы	–	–0,39451	$p_2=0,0055$
Кожный счет (баллы)	АВК	–0,37540	–	$p_1=0,0093$
	средняя плотность капилляров в зоне угла глаза	0,29004	–0,3749	$p_1=0,0455$ $p_2=0,0087$
	средняя плотность капилляров в зоне перилимба	–0,28583	–0,33611	$p_1=0,0489$ $p_2=0,0195$
	средняя плотность капилляров на 1 мм^2 поверхности конъюнктивы	–0,32361	–0,39248	$p_1=0,0249$ $p_2=0,0058$
	АВК	–0,37849	–0,36152	$p_1=0,0087$ $p_2=0,0125$
Коэффициент активности (баллы)	средний диаметр артериол (мкм)	–	–0,32513	$p_2=0,0293$
	средняя плотность капилляров в зоне угла глаза	–0,31393	–0,32908	$p_1=0,0298$ $p_2=0,0224$
	средняя плотность капилляров в зоне перилимба	–	–0,29838	$p_2=0,0394$
	средняя плотность капилляров на 1 мм^2 поверхности конъюнктивы	–0,28953	–0,28686	$p_1=0,0459$ $p_2=0,0481$
	степень ВСАЭ в венах	0,30498	0,35504	$p_1=0,035$ $p_2=0,0133$
Длительность кожного синдрома (мес.)	средняя плотность капилляров в зоне перилимба	–	–0,37425	$p_2=0,0088$
	средняя плотность капилляров на 1 мм^2 поверхности конъюнктивы	–	–0,39924	$p_2=0,0049$

Примечание: КБМ – конъюнктивная биомикроскопия; p_1 – статистическая значимость различий для коэффициента корреляции Пирсона; p_2 – статистическая значимость различий для коэффициента корреляции Спирмена; АВК – артериоло-венулярный коэффициент; ВСАЭ – внутрисосудистая агрегация эритроцитов

корреляционные связи с плотностью капилляров в различных зонах бульбарной конъюнктивы. Значения, характеризующие среднюю плотность капилляров в зоне перилимба и по всем зонам в целом (средняя плотность капилляров на 1 мм² поверхности конъюнктивы), оказались наиболее информативными и были связаны со всеми четырьмя клиническими проявлениями. Индекс активности заболевания продемонстрировал отрицательные статистически значимые корреляционные связи средней силы с АВК ($r=-0,37849$) и средним диаметром артериол ($r=-0,32513$), а также положительную связь со степенью ВСАЭ в венах ($r=0,35504$), что закономерно отражает выраженность эндотелиальной дисфункции при повышении активности заболевания.

Не выявлены корреляционные взаимосвязи изменений МЦ с возрастом пациентов, длительностью сосудистого и легочного синдромов.

Для исключения влияния на МЦ больных ССД других ревматических заболеваний на втором этапе было решено исключить из корреляционного анализа пациентов, имеющих перекрестный синдром. Результаты представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, при анализе пациентов с ССД без перекрестного синдрома возросла сила корреляционных связей и их статистическая значимость. Кроме того, расширился спектр МЦ-параметров, участвующих в этих связях. Новый признак – длительность сосудистого синдрома – продемонстрировал статистически значимую отрицательную среднюю силу корреляционную связь с количеством капилляров в центральной зоне бульбарной конъюнктивы ($r=-0,36992$).

Для демонстрации выявленных закономерностей на рисунках 1 и 2 приводим микрофотографии фрагментов МЦР конъюнктивы пациентов с различной длительностью и активностью ССД.

Обсуждение результатов

На заре освоения метода КБМ установки, используемые исследователями, имели малое оптическое разрешение, что соответствовало техническим возможностям тех лет. В 1980-х годах в качестве регистрирующего устройства в установках для КБМ применяли зеркальные фотокамеры [11], получение четкого изображения

Таблица 2. Связь клинических параметров с данными КБМ при диффузной и лимитированной форме заболевания (n=31)

Клинический параметр	Данные КБМ	Коэффициент корреляции Пирсона (r)	Коэффициент корреляции Спирмена (r)	p
Длительность заболевания (мес.)	средняя плотность капилляров в зоне угла глаза	–	–0,44346	$p_2=0,0125$
	средняя плотность капилляров в центральной зоне бульбokonъюнктивы	–0,59464	–0,59843	$p_1=0,0006$ $p_2=0,0004$
	средняя плотность капилляров в переходной зоне бульбokonъюнктивы	–	–0,37662	$p_2=0,0368$
	средняя плотность капилляров в зоне перилимба	–0,42716	–0,49727	$p_1=0,0165$ $p_2=0,0044$
	средняя плотность капилляров на 1 мм ² поверхности конъюнктивы	–0,50494	–0,62629	$p_1=0,0038$ $p_2=0,0002$
Кожный счет (баллы)	АВК	–0,37914	–	$p_1=0,0388$
	средняя плотность капилляров в зоне угла глаза	–	–0,43371	$p_2=0,0148$
	средняя плотность капилляров в центральной зоне бульбokonъюнктивы	–0,40867	–0,40122	$p_1=0,0225$ $p_2=0,0253$
	средняя плотность капилляров в зоне перилимба	–0,38556	–0,39535	$p_1=0,0322$ $p_2=0,0277$
	средняя плотность капилляров на 1 мм ² поверхности конъюнктивы	–0,41266	–0,43828	$p_1=0,021$ $p_2=0,0137$
Коэффициент активности (баллы)	АВК	–0,41176	–	$p_1=0,0238$
	средний диаметр капилляров (мкм)	–	–0,37879	$p_2=0,0356$
	средняя плотность капилляров в зоне угла глаза	–0,41256	–0,39864	$p_1=0,0211$ $p_2=0,0263$
	средняя плотность капилляров в зоне перилимба	–0,45454	–0,46004	$p_1=0,0102$ $p_2=0,0092$
	средняя плотность капилляров на 1 мм ² поверхности конъюнктивы	–0,46827	–0,41239	$p_1=0,0079$ $p_2=0,0211$
Длительность кожного синдрома (мес.)	средняя плотность капилляров в зоне угла глаза	–	–0,44346	$p_2=0,0125$
	средняя плотность капилляров в центральной зоне бульбokonъюнктивы	–0,57981	–0,59843	$p_1=0,0038$ $p_2=0,0004$
	средняя плотность капилляров в переходной зоне бульбokonъюнктивы	–	–0,37662	$p_2=0,0368$
	средняя плотность капилляров в зоне перилимба	–0,42716	–0,49727	$p_1=0,0165$ $p_2=0,0044$
	средняя плотность капилляров на 1 мм ² поверхности конъюнктивы	–0,50497	–0,62629	$p_1=0,0038$ $p_2=0,0002$
Длительность сосудистого синдрома (мес.)	средняя плотность капилляров в центральной зоне бульбokonъюнктивы	–	–0,36992	$p_2=0,0442$

Примечание: КБМ – конъюнктивальная биомикроскопия; p_1 – статистическая значимость различий для коэффициента корреляции Пирсона; p_2 – статистическая значимость различий для коэффициента корреляции Спирмена; АВК – артериоло-венулярный коэффициент

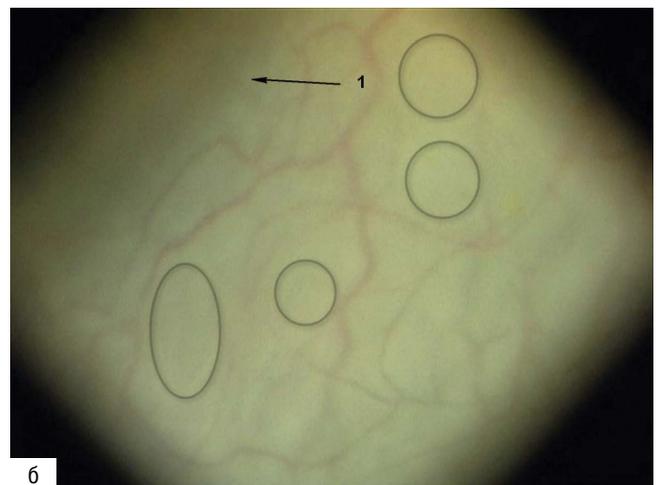
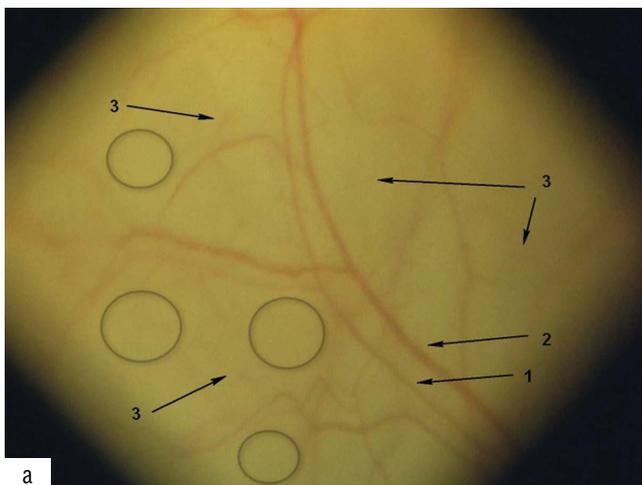


Рис. 1. Микрофотографии участков бульбарной конъюнктивы (увеличение 96×). Пациентка П., 51 год, страдает диффузной формой ССД в течение 10 мес.; кожный счет – 7 баллов, коэффициент активности – 1 балл, длительность сосудистого синдрома – 10 мес., длительность кожного синдрома – 10 мес. **а** – центральная область темпоральной части бульбарной конъюнктивы, отчетливо визуализируется сосудистая пара: 1 – артериола; 2 – венула; АВК составляет 1:3–1:4; визуализируются суженные капилляры (3); окружностями обозначены небольшие аваскулярные участки. **б** – перилимбальная область (низ) темпоральной части бульбарной конъюнктивы. 1 – лимб и начало радужной оболочки (левый глаз); визуализируются перилимбальные сосуды; окружностями обозначены аваскулярные участки

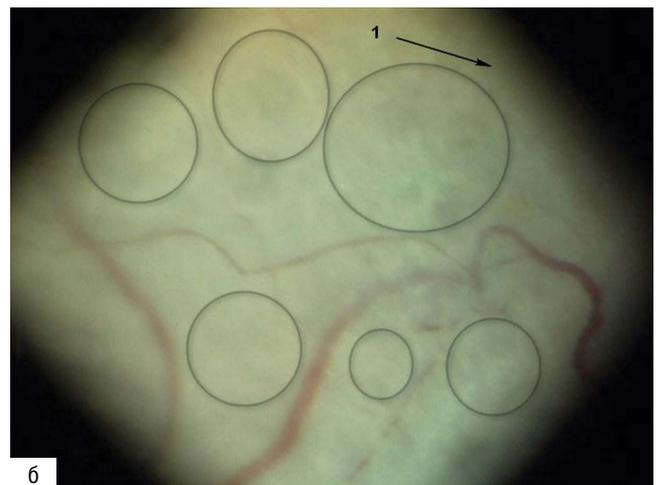
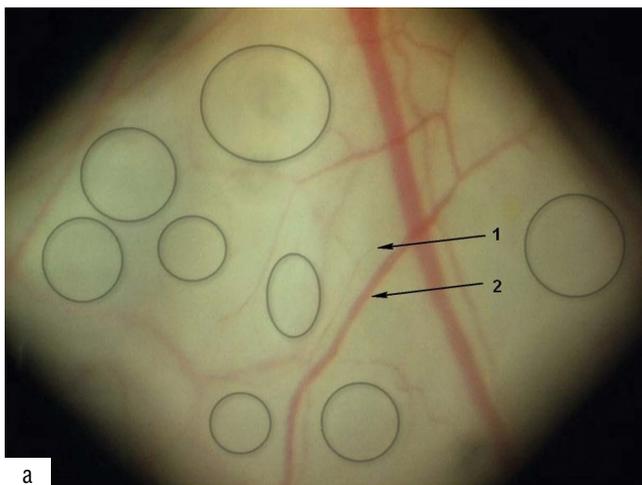


Рис. 2. Микрофотографии участков бульбарной конъюнктивы (увеличение 96×). Пациентка Г., 56 лет, страдает диффузной формой ССД в течение 84 мес.; кожный счет – 23 балла, коэффициент активности – 6 баллов, длительность сосудистого синдрома – 180 мес., длительность кожного синдрома – 84 мес. **а** – центральная область темпоральной части бульбарной конъюнктивы; отчетливо визуализируется сосудистая пара: 1 – артериола экстремально сужена; 2 – венула; АВК значительно уменьшен и составляет 1:9–1:10; капилляры не визуализируются; окружностями обозначены большие аваскулярные участки. **б** – перилимбальная область (средняя треть) темпоральной части бульбарной конъюнктивы (правый глаз): 1 – лимб и начало радужной оболочки; визуализируется небольшое количество перилимбальных сосудов; окружностями обозначены большие и протяженные аваскулярные участки. **в** – перилимбальная область (низ) темпоральной части бульбарной конъюнктивы (правый глаз): 1 – лимб и начало радужной оболочки; визуализируется небольшое количество перилимбальных сосудов; окружностями обозначены большие и протяженные аваскулярные участки

фрагментов МЦР требовало от исследователей большого мастерства. Обилие полученных данных, характеризующих различные составляющие МЦР, сложности учета, интерпретации и анализа результатов, привели к тому, что интерес к КБМ за рубежом быстро угас. В нашей стране для анализа данных КБМ были разработаны и традиционно применяются методики качественно-полуколичественной оценки: агрегация эритроцитов по В.Ф. Богоявленскому (1970), выделение сосудистых, внутрисосудистых и внесосудистых изменений или индексов по В.С. Волкову (1976) [11] и В.И. Козлову и соавт. (2006) [19]. Только в 2013 г. появилось унифицированное оборудование для КБМ, разработанное российской фирмой «Инженерные системы GIGATECH», – капилляроскоп ОКО (патент № 132699 от 22.04.2013) [20], – однако для большинства исследователей оно недоступно в виду дороговизны.

Учитывая системное вовлечение МЦР в патогенез ССД, отечественные ученые применяли КБМ в изучении роли нарушений МЦ в генезе склеродермической нефропатии [21], эффектов гемосорбции [22], гипербарической оксигенации [23], воздействия физических факторов [24], разных вариантов фармакотерапии нарушений МЦ при ССД [25]. Однако приведенные исследования были выполнены в 80–90-х гг. прошлого столетия на оборудовании, имеющим малое оптическое увеличение (35–50-кратное), не позволяющем визуализировать многие составляющие, которые доступны для изучения сегодня. Кроме того, результаты КБМ носили в основном описательный характер или оценивались полуколичественно. В публикации профессора Н.П. Шилкиной и соавт. (2014) [26], где приводятся данные крупного комплексного исследования системы МЦ и маркеров поражения сосудистой стенки при различных ревматических заболеваниях, результаты КБМ также носят описательный характер.

Настоящая работа принципиально отличается от приведенных выше использованием оборудования для КБМ, разработанного и усовершенствованного на кафедре факультетской терапии ДВГМУ и позволяющего визуализировать все составляющие МЦР за счет оптимального 96-кратного увеличения изображения микрососудов. За счет применения цифровой видеокамеры в качестве регистрирующего устройства изображения фрагментов МЦР конъюнктивы получают максимально четкими и контрастными. Следующее преимущество заключается в анализе данных КБМ, который проводился по методике, разработанной и применяющейся на кафедре факультетской терапии ДВГМУ с 1970-х гг., позволяющей получать четкие цифровые характеристики МЦР и МЦ [10, 11], избегая абстрактных индексов. Новым также явилось выделение дополнительных признаков для анализа параметров МЦ с учетом значения нарушений МЦ в патогенезе заболевания. Кроме общепринятых параметров (средний диаметр микрососудов, АВК), было предложено производить подсчет капилляров дифференцированно в каждой из четырех исследуемых зон темпорального отрезка бульбоконъюнктивы (угол глаза, центральная, переходная и перилимбальная области), а также рассчитывать усредненный показатель количества капилляров на 1 мм² поверхности конъюнктивы, объединяющий все четыре зоны («средняя плотность капилляров на 1 мм² поверхности конъюнктивы») [27]. Все полученные таким образом параметры имели

цифровые значения. Их связь с клиническими проявлениями ССД изучалась для выявления наиболее информативных показателей.

Из 25 количественных характеристик МЦР и МЦ, полученных при первоначальном анализе микрофотографий фрагментов бульбарной конъюнктивы, клинически информативными, т. е. связанными с клиническими проявлениями ССД, оказались только 7. Длительность заболевания, его активность, кожный счет и длительность кожного синдрома отрицательно коррелировали с количеством капилляров на бульбарной конъюнктиве. Наиболее информативными признаками были средняя плотность капилляров в зоне перилимба и средняя плотность капилляров на 1 мм² поверхности конъюнктивы.

АВК рассчитывается как частное от деления среднего диаметра артериол на средний диаметр венул и в норме равен 0,5–0,6. У пациентов с ССД он уменьшался в среднем до 0,44±0,02 (по данным предыдущих исследований) [27] за счет значительного уменьшения среднего диаметра артериол, демонстрируя системную вазоспастическую реакцию, составляющую одно из основных звеньев патогенеза. В настоящем исследовании отмечалась статистически значимая отрицательная корреляция АВК с кожным счетом и коэффициентом активности заболевания.

Интересной является отрицательная средней силы взаимосвязь длительности сосудистого синдрома со средней плотностью капилляров в центральной зоне бульбоконъюнктивы при отсутствии связей с АВК и средним диаметром артериол, что может указывать на различные механизмы формирования сосудистого синдрома и уменьшения АВК и диаметра артериол. Проведение КБМ с измерением АВК и среднего диаметра артериол проводилось нами на участках, не связанных с СР, и демонстрировало реализацию длительно протекающих процессов патогенеза сосудистой патологии.

Выводы

Таким образом, у пациентов с ССД состояние микрососудов конъюнктивы, отражая системное развитие и прогрессирование облитерирующей микроангиопатии, коррелирует с основными клиническими проявлениями заболевания. Перспективным направлением, по нашему мнению, является дальнейшее изучение указанных параметров МЦ и выявление возможных корреляций с данными лабораторных и инструментальных методов исследования, а также оценка динамики указанных параметров МЦ при ССД. Подобные исследования позволят упростить процедуру учета и анализа данных КБМ и поновому взглянуть на диагностические возможности этого метода.

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

- Smith V, Herrick AL, Ingegnoli F, Damjanov N, De Angelis R, Denton CP, et al. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2020;19(3):102458. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102458
- Mazzotti NG, Bredemeier M, Brenol CV, Xavier RM, Cestari TF. Assessment of nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis by different optical magnification methods. *Clin Exp Dermatol.* 2014;39(2):135-141. doi: 10.1111/ced.12254
- Dinsdale G, Moore T, O'Leary N, Berks M, Roberts C, Manning J, et al. Quantitative outcome measures for systemic sclerosis-related microangiopathy – Reliability of image acquisition in nailfold capillaroscopy. *Microvasc Res.* 2017;113:56-59. doi: 10.1016/j.mvr.2017.05.003
- Boulon C, Aiouaz S, Blaise S, Mangin M, Decamps-Le Chevoir J, Senet P, et al. Correlation between capillaroscopic classifications and severity in systemic sclerosis: Results from SCLEROCAP study at inclusion. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(119(4)):63-68.
- Soulaidopoulos S, Triantafyllidou E, Garyfallos A, Kitas GD, Dimitroulas T. The role of nailfold capillaroscopy in the assessment of internal organ involvement in systemic sclerosis: A critical review. *Autoimmun Rev.* 2017;16(8):787-795. doi: 10.1016/j.autrev.2017.05.019
- Пенин ИИ, Маслянский АЛ, Новикова АН, Иливанова ЕП, Конради АО, Мазуров ВИ. Особенности поражения микроциркуляторного русла при системной склеродермии. *Трансляционная медицина.* 2016;3(2):54-60. [Penin IN, Maslyanskiy AL, Novikova AN, Iliyanova EP, Konradi AO, Mazurov VI. Features of microvasculature damage in systemic sclerosis. *Tranzyatsionnaya meditsina = Translational Medicine.* 2016;3(2):54-60 (In Russ.)]. doi: 10.18705/2311-4495-2016-3-2-54-60
- Markusse IM, Meijis J, de Boer B, Bakker JA, Schippers HPC, Schouffoer AA, et al. Predicting cardio-pulmonary involvement in patients with systemic sclerosis: Complementary value of nailfold videocapillaroscopy patterns and disease-specific autoantibodies. *Rheumatology.* 2017;56(7):1081-1088. doi: 10.1093/rheumatology/kew402
- Алекперов РТ, Ананьева ЛП, Черкасова МВ. Клинические ассоциации сосудистого эндотелиального фактора роста и его рецептора 2-го типа при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(5):569-573. [Alekerov RT, Ananyeva LP, Cherkasova MV. Clinical associations of vascular endothelial growth factor and its type 2 receptor in systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(5):569-573 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-569-573].
- Seguro Paula F, Ferreira IA, Amaral MC, Delgado Alves J. Systemic sclerosis-related changes on nailfold videocapillaroscopy in genetic and metabolic myopathies. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(10):1911-1912. doi: 10.1093/rheumatology/kew249
- Сиротин БЗ, Жмеренецкий КВ. Микроциркуляция при сердечно-сосудистых заболеваниях. Хабаровск;2009. [Sirotnin BZ, Zhmerenetskiy KV. Microcirculation in cardiovascular diseases. Khabarovsk;2009 (In Russ.)].
- Корнеева НВ, Леонов ВП, Жмеренецкий КВ. Конъюнктивальная биомикроскопия: методология анализа. Хабаровск;2020. [Korneeva NV, Leonov VP, Zhmerenetskiy KV. Conjunctival biomicroscopy: Methodology of analysis. Khabarovsk;2020 (In Russ.)].
- Корнеева НВ. Упрощенный алгоритм видеобиомикроскопии бульбарной конъюнктивы у молодых людей, прекративших курение, полученный с помощью метода логистической регрессии. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2016;15(4):75-81. [Korneeva NV. The simplified algorithm of the video biomicroscopy of a bulbar conjunctiva in the young quitted smoking subjects by means of the logistic regression method. *Regionalnoye krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsia = Regional blood circulation and microcirculation.* 2016;15(4):75-81 (In Russ.)].
- ACR/EULAR classification criteria for scleroderma. London:BMJ Publishing Group Ltd;2013.
- Brennan P, Silman A, Black C, UK Scleroderma StudyGroup. Reliability of skin score measures in scleroderma. *Br J Rheumatol.* 1992;31:457-460. doi: 10.1093/rheumatology/31.7.457
- Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S, Bencivelli W, Silman AJ, D'Angelo S, et al. European multicenter study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. *Ann Rheumatol Dis.* 2001;60:592-598.
- Minier T, Nagy Z, Bálint Z, Farkas H, Radics J, Kumánovics G, et al. Construct validity evaluation of the European Scleroderma Study Group activity Index and investigation of possible new disease activity markers in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2010;49(6):1133-1145.
- Жмеренецкий КВ, Кузьмин ИИ, Сиротин БЗ, Каплиева ЕВ, Сиротина ЗВ. Внутрисосудистая агрегация эритроцитов (sludge-phenomen) в сосудах микроциркуляторного русла подростков с лабильной артериальной гипертензией. *Доказательная медицина – основа современного здравоохранения: Материалы XII Международного конгресса (29–31 мая 2013 г.).* Хабаровск;2013:137-138. [Zhmerenetskiy KV, Kuzmin IN, Sirotnin BZ, Kaplieva EV, Sirotnina ZV. Intervascular aggregation of erythrocytes (sludge-phenomen) in the vessels of microvasculature in adolescents with labile hypertension. *Evidence-based medicine – the foundation of modern healthcare: Proceedings of the XII International Congress (May 29–31, 2013).* Khabarovsk;2013:137-138 (In Russ.)].
- Ланг ТА, Сесик М. Как описывать статистику в медицине. М.:Практическая Медицина;2011. [Lang TA, Sesik M. How to describe statistics in medicine. Moscow:Prakticheskaya meditsina;2011 (In Russ.)]. doi: 10.1097/00006205-199705000-00022
- Козлов ВИ. Капилляроскопия в клинической практике. М.:Практическая медицина;2015. [Kozlov VI. Capillaroscopy in clinical practice. Moscow:Prakticheskaya meditsina;2015 (In Russ.)].
- Хейло ТС, Кузнецов МИ, Гуденко СА, Кузнецов АП. Офтальмологический капилляроскоп: Патент № 132699 Рос. Федерация; МПК А61В 3/00. № 2013118451/14; заявл. 22.04.2013; опубл. 27.09.2013. [Kheilo TS, Kuznetsov MI, Gudenko SA, Kuznetsov AP. Ophthalmic capillaroscope: Patent N 132699 of the Russian Federation. 2013 (In Russ.)].
- Аникина НВ, Гусева НГ, Мач ЭС. Нарушения микроциркуляции в генезе склеродермической нефропатии. *Терапевтический архив.* 1986;58(8):62-65. [Anikina NV, Guseva NG, Mach ES. Microcirculatory disorders in the genesis of sclerodermic nephropathy. *Terapevticheskii arkhiv.* 1986;58(8):62-65 (In Russ.)].
- Вильянский МП, Алексеев ВИ, Пухов АГ, Лилеева МА, Верховский СЮ. Гемосорбция в комплексном лечении ревматических заболеваний. *Терапевтический архив.* 1985;57(8):27-30. [Vilyanskiy MP, Alekseev VI, Pukhov AG, Lileeva MA, Verkhovskiy SYu. Hemosorption in the complex treatment of rheumatic diseases. *Terapevticheskii arkhiv.* 1985;57(8):27-30 (In Russ.)].
- Макеева НП, Балахонова НП, Куракина ЛВ, Камшилина ЛС. Микроциркуляция у пациентов с системной склеродермией во время лечения с использованием гипербарической оксигенации. *Клиническая медицина.* 1989;67(6):107-109. [Makeeva NP, Balakhonova NP, Kurakina LV, Kamshilina LS. Microcirculation in patients with systemic scleroderma during treatment using hyperbaric oxygenation. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine.* 1989;67(6):107-109 (In Russ.)].
- Попик ГС, Рябова ТВ, Мартыновец ЛВ, Колесникова ТВ. Физические факторы в патогенетической терапии склеродермии детей. *Вопросы куртологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 1990;(4):46-48. [Popik GS, Ryabova TV, Martynovets LV, Kolesnikova TV. Physical factors in the pathogenetic therapy of children with scleroderma. *Voprosy*

- kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury*. 1990;(4):46-48 (In Russ.).
25. Гусева НГ, Полтырев АС, Алексеев ВИ, Аникина НВ, Щербаков АБ. Коррекция нарушений микроциркуляции при ревматических заболеваниях. *Терапевтический архив*. 1985;57(8):20-23. [Guseva NG, Poltyrev AS, Alekseev VI, Anikina NV, Shcherbakov AB. Correction of microcirculatory disorders in rheumatic diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 1985;57(8):20-23 (In Russ.).]
26. Шилкина НП, Бутусова СВ, Дряженкова ИВ. Система микроциркуляции, маркеры поражения сосудистой стенки и систематичность процесса при ревматических заболеваниях. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2014;20(1):27-34. [Shilkina NP, Butusova SV, Driazhenkova IV. System of microcirculation, markers of vascular wall damage and systematicity of the process in rheumatic diseases. *Angiology and Vascular Surgery*. 2014;20(1):27-34 (In Russ.).]
27. Корнеева НВ, Оттева ЭН, Ковалева МА, Жмеренецкий КВ. Биомикроскопия бульбарной конъюнктивы: возможности метода в оценке микроциркуляторных нарушений при системной склеродермии. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2020;19(2):43-50. [Korneeva NV, Otteva EN, Kovaleva MA, Zhmerenetsky KV. Biomicroscopy of the bulbar conjunctiva: The possibilities of the method in assessing microcirculatory disorders in systemic sclerosis. *Regionarnoye krovoobrazhenie i mikrotsirkulyatsia = Regional blood circulation and microcirculation*. 2020;19(2):43-50 (In Russ.). doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-43-50]

Корнеева Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9878-180X>

Оттева Э.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2365-5734>

Жмеренецкий К.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6790-3146>

Ковалева М.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3353-1919>

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

Клеточный состав воспалительных инфильтратов малой слюнной железы как дополнительный диагностический критерий первичного синдрома Шегрена

Е.С. Кувардин¹, И.Н. Григорьева¹, И.А. Бехтерева², А.Л. Маслянский¹, Ю.А. Криволапов², Е.А. Белякова²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России 197341, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2
²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России 198015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

¹Almazov National Medical Research Centre 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, Akkuratova str., 2
²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov 191015, Russian Federation, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41

Контакты: Кувардин Евгений Сергеевич, evgenkuv23@yandex.ru

Contacts: Evgeny Kuvardin, evgenkuv23@yandex.ru

Поступила 08.10.2019
Принята 02.07.2021

Болезнь Шегрена, или первичный синдром Шегрена (ПСШ), — одна из самых частых нозологических форм в группе диффузных заболеваний соединительной ткани. Важнейшим методом диагностики ПСШ является гистологическое исследование малой слюнной железы (МСЖ). Имеющиеся в настоящее время гистологические критерии ПСШ не обладают абсолютной чувствительностью и специфичностью, что делает поиск дополнительных морфологических признаков актуальным.

Цели исследования — изучение качественного и количественного составов клеточных популяций воспалительных инфильтратов малой слюнной железы при первичном синдроме Шегрена с разработкой дополнительных диагностических критериев заболевания.

Материалы и методы. В исследование включены 55 пациентов с ПСШ, соответствующих критериям ACR/EULAR (2016), не получавших ранее генно-инженерные биологические препараты. В группу контроля вошли 18 здоровых добровольцев. Всем исследуемым выполнялась биопсия МСЖ для проведения гистологического и иммуногистохимического исследований с количественной оценкой CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD21+, CD68+, CD138+ -клеток. Статистический анализ результатов проведен с использованием прикладной программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Для сравнения количественных признаков использовался U-критерий Манна — Уитни. Для определения диагностического порога (ДП) для удельного количества клеток проводился ROC-анализ, строилась кривая операционной характеристики, рассчитывались площадь под кривой (ППК), показатели диагностической специфичности (ДС), диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической точности (ДТ), отношение правдоподобия положительного (ОППР) и отрицательного (ОПОР) результатов теста. Построение классификационных моделей, включающих удельное количество разных типов клеток, осуществлялось при помощи линейного дискриминантного анализа.

Результаты и обсуждение. Количество CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD138+ клеток в 4 мм² (площадь среза) было значимо выше в группе ПСШ. Наибольшая ППК наблюдалась для количественной оценки CD3+-клеток — 0,88 [95%-й доверительный интервал (ДИ): 0,80–0,96] и CD8+-клеток — 0,87 [95% ДИ: 0,79–0,95], что при заданных ДП соответствовало ДЧ 70,9% [95% ДИ: 57,86–81,23] и 65,45% [95% ДИ: 52,25–76,64]; ДС — 94,4% [95% ДИ: 74,24–99,72] и 100% [95% ДИ: 82,41–100] соответственно.

CD21+ фолликулярные дендритные клетки выявлялись только в группе ПСШ. ППК при количественной оценке этих клеток составляла 0,65 [95% ДИ: 0,52–0,78], ДЧ — 29,1% [95% ДИ: 18,77–42,14], ДС — 100% [95% ДИ: 82,41–100].

Методом дискриминантного анализа были построены классификационные модели, включающие различные комбинации исследуемых клеточных популяций. Наибольшая ППК среди всех возможных сочетаний наблюдалась для десятичных логарифмов удельного количества CD3+ и CD68+-клеток — 0,92 [95% ДИ: 0,85–0,98], что при заданном ДП соответствовало ДЧ 81,82% [95% ДИ: 69,67–89,81] и ДС — 94,4% [95% ДИ: 74,24–99,72].

Ключевые слова: первичный синдром Шегрена, биопсия, иммуногистохимическое исследование, малая слюнная железа, Т-клетки, В-клетки, макрофаги, фолликулярные дендритные клетки, плазматические клетки

Для цитирования: Кувардин ЕС, Григорьева ИН, Бехтерева ИА, Маслянский АЛ, Криволапов ЮА, Белякова ЕА. Клеточный состав воспалительных инфильтратов малой слюнной железы как дополнительный диагностический критерий первичного синдрома Шегрена. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):434–441.

CELLULAR COMPOSITION OF THE MINOR SALIVARY GLAND INFLAMMATORY INFILTRATES AS AN ADDITIONAL DIAGNOSTIC CRITERION FOR PRIMARY SJOGREN'S SYNDROME

Evgeny S. Kuvardin¹, Irina N. Grigor'yeva, Irina A. Bekhtereva², Alexey L. Maslyansky¹, Yuri A. Krivolapov², Elena A. Belyakova²

Primary Sjogren's syndrome (pSS) is one of the most frequent among the connective tissue diseases. Histological examination of the minor salivary gland (MSG) is important diagnostic method. The currently established histological criteria for pSS do not have absolute sensitivity and specificity, which makes the search for additional morphological hallmark relevant.

Aim — to study of the qualitative and quantitative composition of cellular populations inflammatory infiltrates in MSG pSS patient with the assessment of additional diagnostic criteria for disease based on the data obtained.

Subjects and methods. The study included 55 patients with a diagnosis of pSS according to the criteria of ACR/EULAR 2016. The control group consisted of 18 healthy volunteers. A MSG biopsy was performed all subjects for histological and immunohistochemical studies with a quantitative assessment of CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD21+, CD68+, CD138+ cells. Statistical data analysis was performed using the Statistica 10.0 for Windows (StatSoft Inc., USA). For comparison of quantitative traits, the Mann — Whitney U-test was used. To determine

the diagnostic threshold of the number of a ROC analysis was performed. An operating characteristic curve was plotted. The area under the curve (AUC), diagnostic specificity, diagnostic sensitivity, diagnostic accuracy, likelihood ratio of the positive and negative results of the test were calculated. The construction of classification models, including the number of different cell types, was carried out using linear discriminant analysis. **Results and discussion.** The number of CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD138+ cells in 4 mm² (area of section) was significantly higher in the pSS group. The largest AUC were observed for the quantitative evaluation of CD3+ cells – 0.88 [95% confidence interval (CI): 0.80–0.96] and CD8+ cells – 0.87 [95% CI: 0.79–0.95], which at the specified diagnostic thresholds corresponded to the sensitivity of 70.9% [95% CI: 57.86–81.23] and 65.45% [95% CI: 52.25–76.64], specificity of 94.4% [95% CI: 74.24–99.72] and 100% [95% CI: 82.41–100], respectively.

The CD21+ follicular dendritic cells were detected only in MSG of pSS group. AUC for quantitative assessment of these cells was 0.65 [95% CI: 0.52–0.78], sensitivity 29.1% [95% CI: 18.77–42.14] and specificity 100% [95% CI: 82.41–100].

Using the method of discriminant analysis, we designed classification models that included various combinations of the studied markers. The highest AUC among all possible combinations was observed for the decimal logarithms of the number of CD3+ and CD68+ cells – 0.92 [95% CI: 0.85–0.98], which for a given diagnostic threshold corresponded sensitivity – 81.82% [95% CI: 69.67–89.81], specificity – 94.4% [95% CI: 74.24–99.72].

Key words: primary Sjogren's syndrome, biopsy, immunohistochemistry, small salivary gland, T cells, B cells, macrophages, follicular dendritic cells, plasmacytes

For citation: Kuvardin ES, Grigor'yeva IN, Bekhtereva IA, Maslyansky AL, Krivolapov YuA, Belyakova EA. Cellular composition of the minor salivary gland inflammatory infiltrates as an additional diagnostic criterion for primary Sjogren's syndrome. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):434–441 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-434-441

Болезнь Шегрена, или первичный синдром Шёгрена (ПСШ), – системное заболевание неизвестной этиологии, характерной чертой которого является хронический аутоиммунный и лимфопрлиферативный процесс в секретирующих эпителиальных железах с развитием паренхиматозного сиалоаденита с ксеростомией и сухого кератоконъюнктивита с гиполакримией [1].

По данным эпидемиологических исследований, распространенность ПСШ в разных популяциях колеблется от 11 до 86 случаев на 100 тыс. человек [2] и наиболее значительна среди женщин в возрасте 35–55 лет. Эти показатели позволяют его считать одним из самых частых диффузных заболеваний соединительной ткани, но распространенность ПСШ в России не известна.

За период с 1965 по 2002 г. были опубликованы 11 вариантов классификационных/диагностических критериев ПСШ, но ни один из них не был принят Американской коллегией ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) и Европейской антиревматической лигой (EULAR, European League Against Rheumatism) [3]. В 2002 г. Американско-Европейской группой (AECG, American-European Consensus Group) разработаны критерии, получившие наибольшее распространение и активно использовавшиеся на протяжении десяти лет, в течение которых были выявлены недостатки новой классификации. Превалирование на ранних стадиях ПСШ фибромиалгического синдрома при отсутствии признаков ксеростомии и ксерофтальмии не позволяло использовать критерии в дебюте заболевания. Проведение сиалографии околоушных слюнных желез сопряжено с высоким риском осложнений, технически трудностями и было недоступно в большинстве медицинских учреждений. Одновременное включение клинических, лабораторных и инструментальных данных усложняло критерии, затрудняя их использование в практической деятельности.

Учитывая недостатки предыдущих классификаций, ACR и EULAR в 2016 г. совместно предложили новые критерии ПСШ.

Согласно критериям ПСШ ACR/EULAR (2016), диагностика основывается на объективных признаках сухого синдрома, выявлении аутоантител к Ro-SSA и результатах гистологического исследования малой слюнной железы (МСЖ). Лабораторные и гистологические исследования обладают наибольшим удельным диагностическим весом.

Характерная гистологическая картина ПСШ – очаговый сиалоаденит с наличием фокусов, содержащих ≥50 мононуклеарных клеток (преимущественно лимфоцитов), расположенных перидуктально и/или периваскулярно (рис. 1), при значении Focus Score (FS) ≥1. FS – показатель, который вычисляется по формуле $(FS = n/a \times 4 \text{ мм}^2)$, где n – количество фокусов, содержащих ≥50 мононуклеарных клеток, a – площадь среза биоптата МСЖ. Полученное значение соответствует количеству фокусов на 4 мм² гистологического среза.

В критериях ПСШ ACR/EULAR подчеркивается необходимость участия в гистологическом исследовании морфолога с опытом выявления очагового лимфоцитарного сиалоаденита и подсчета FS. Гистологические критерии ПСШ обеспечивают чувствительность и специфичность 61,2–93,7% и 61,2–100% соответственно [4]. Поэтому поиск дополнительных гистологических признаков, которые увеличат чувствительность и специфичность этого метода исследования, представляется весьма актуальным.

При окраске гематоксилином-эозином состав очаговых скоплений мононуклеаров в МСЖ не может быть охарактеризован достаточно точно. Иммуногистохимический (ИГХ) метод позволяет более детально изучить

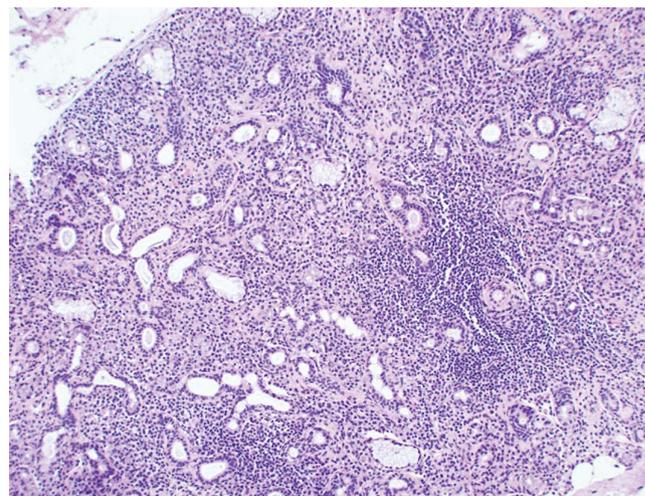


Рис. 1. Фокусы лимфогистиоцитарной инфильтрации в ткани малой слюнной железы при ПСШ. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×100

состав воспалительного инфильтрата МСЖ и представляется одним из наиболее перспективных направлений в разработке дополнительных гистологических критериев диагностики заболевания.

Ранее с этой целью предлагалась оценка процентного соотношения плазматических клеток, секретирующих разные классы иммуноглобулинов [5, 6]. Ввиду недостаточного количества данных, несмотря на демонстрируемые в работах высокие уровни специфичности и чувствительности, этот признак в настоящий момент не рассматривается как дополнительный критерий диагностики [7].

Целью настоящей работы является изучение качественного и количественного составов клеточных популяций воспалительных инфильтратов малой слюнной железы при первичном синдроме Шегрена с разработкой дополнительных диагностических критериев заболевания.

Материалы и методы

В одномоментное исследование включены пациенты с ПСШ в возрасте старше 18 лет, обследованные в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России в течение 2016–2018 гг., не получавшие ранее генно-инженерные биологические препараты. Диагноз ПСШ соответствовал классификационным критериям ACR/EULAR (2016).

Контрольную группу составили здоровые добровольцы в возрасте старше 30 лет, имеющие результаты теста Ширмера более 15 мм за 5 мин, нестимулированной сиалометрии – более 1,5 мл за 15 мин, титр антинуклеарного фактора (АНФ) – не более 1:100.

Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено комитетом по этике ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России.

Тест Ширмера проводился без применения локальных анестетиков с использованием специальных тест-полосок (Contacare, Индия). Измерение нестимулированной сиалометрии осуществлялось согласно общепринятым рекомендациям [8]. Исследование АНФ проводилось методом непрямой иммунофлюоресценции на клетках линии Нер-2 с определением титра и типа свечения. Ro/SS-A антитела определялись методом лайн-блоттинга.

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровни С-реактивного белка (СРБ), С3-, С4-фракций компонента определялись стандартными методами с использованием коммерческих реагентов.

Оценка активности заболевания проводилась с помощью индекса активности ПСШ EULAR (ESSDAI, EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index) и индекса активности ПСШ EULAR, указанного пациентом (ESSPRI, EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index).

Всем обследуемым (основная и контрольная группы) в асептических условиях под местной анестезией 1%-м раствором лидокаина выполнялась биопсия МСЖ согласно методу Н. Терро (2006) [9]. Полученный биоптат фиксировался в 10%-м нейтральном забуференном формалине. Кусочки подвергали стандартной проводке с последующей заливкой в парафин. Из полученных блоков готовили срезы толщиной 2–3 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, трихромом по Массону, реактивом

Шиффа (PAS-реакция). Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах. Использовалась панель антител: CD3 (polyclonal rabbit, DAKO), CD4 (monoclonal rabbit, clone SP35, CELL MARQUE), CD8 (monoclonal mouse, clone CB/1448, DAKO), CD20 (monoclonal mouse, clone L26, DAKO), CD21 (monoclonal mouse, clone 2G9, Immulogic), CD68 (monoclonal mouse, clone KP1, DAKO), CD138 (monoclonal mouse, clone M15, DAKO); система визуализации Envision FLEX (DAKO). Препараты докрасивали гематоксилином и заключали под покровное стекло. Оценка результатов проводилась с помощью светооптического микроскопа OLYMPUS BX-46.

Статистический анализ результатов проведен с использованием лицензионных прикладных статистических программ Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США). При выявлении ненормального характера распределения результаты описывались в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Для сравнения количественных признаков использовался U-критерий Манна – Уитни. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для определения диагностического порога (ДП) для каждого изучаемого признака проводился ROC-анализ, строилась кривая операционной характеристики, рассчитывались площадь под кривой (ППК), показатели диагностической специфичности (ДС), диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической точности (ДТ), отношение правдоподобия положительного (ОППР) и отрицательного (ОПОР) результатов теста. Приведение несимметрично распределенных данных к приближенно нормальному распределению проводилось при помощи логарифмирования. Построение классификационных моделей, включающих удельное количество разных типов клеток, осуществлялось при помощи линейного дискриминантного анализа. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследовании приняли участие 55 пациентов (табл. 1) с ПСШ. Медиана возраста составляла 52 [42; 63] года, продолжительности заболевания – 7 [4; 12] лет. На момент включения в исследование у 34 (61,8%) пациентов в течение разного времени проводилась терапия.

На момент обращения к ревматологу 30 (54,5%) пациентов предъявляли жалобы на сухость слизистых оболочек. У 22 (40%) пациентов методом нестимулированной сиалометрии была выявлена ксеростомия, ксерофотальмия по результатам теста Ширмера отмечалась у 27 (49%) больных.

Только в 58,2% случаев выявлялись антитела к Ro-SSA антигену, что согласуется с ранее опубликованными данными [10] и подчеркивает ценность гистологического метода диагностики.

При ИГХ-исследовании удельное количество CD3+, CD4+ (рис. 2), CD8+ (рис. 3), CD20+ (рис. 4), CD138+ (рис. 5) клеток в биоптатах МСЖ было статистически значимо выше в группе ПСШ (табл. 2).

CD21-позитивные фолликулярные дендритные клетки в МСЖ выявлены у 17 (30,9%) пациентов (рис. 6) и не обнаружены у добровольцев из группы контроля ($p=0,008$).

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ПСШ (n=55)

Показатели	Значение
Соотношение мужчины/женщины, n	3/52
Клинические проявления, n (%)	
конституциональные изменения	1 (1,8)
лимфаденопатия	4 (7,2)
увеличение размеров слюнных желез	1 (1,8)
суставной синдром	25 (45,5)
кожные изменения	0 (0)
поражение лёгких	4 (7,2)
поражение почек	1 (1,8)
поражение мышц	2 (3,6)
поражение периферической нервной системы	5 (9)
поражение центральной нервной системы (поперечный миелит)	1 (1,8)
аутоиммунная цитопения	11 (20)
снижение концентрации C3- и/или C4-фракций комплемента	5 (9)
гипергаммаглобулинемия	19 (34,5)
Терапия на момент включения в исследование, n (%)	
без лечения	22 (40)
гидроксихлорохин	8 (14,5)
глюкокортикоиды	22 (40)
метотрексат	6 (10,9)
лефлуномид	2 (3,6)
циклоспорин	2 (3,6)
циклофосфамид	3 (5,4)
нестероидные противовоспалительные препараты	5 (9)
Возраст (годы), Me [25-й; 75-й перцентили]	52 [42; 63]
Длительность заболевания (годы), Me [25-й; 75-й перцентили]	7 [4; 12]
ESSPRI (баллы), Me [25-й; 75-й перцентили]	4,9 [3,3; 6]
ESSDAI (баллы), Me [25-й; 75-й перцентили]	4 [2; 8]
Титр АНФ, Me [25-й; 75-й перцентили]	1000 [320; 1820]
Анти-Ro/SSA, n (%)	32 (58,2)
Анти-La/SSB, n (%)	18 (32,8)
Анти-Ro52, n (%)	23 (41,8)
Тест Ширмера (мм), Me [25-й; 75-й перцентили]	6 [3; 15]
Нестимулированная сиалометрия (мл), Me [25-й; 75-й перцентили]	1 [0,5; 2,5]
СОЭ (мм/ч), Me [25-й; 75-й перцентили]	26 [12; 40]
СРБ (мг/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	3 [1,2; 6,1]
C3 (г/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	1,15 [1,0; 1,38]
C4 (г/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	0,21 [0,16; 0,3]
FS, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,3 [0,5; 3,3]
FS<1, n (%)	19 (34,5)
FS≥1, n (%)	36 (65,5)

Таблица 2. Содержание клеточных популяций в биоптатах ткани МСЖ у пациентов с ПСШ и в контрольной группе, Me [25-й; 75-й перцентили]

Тип клеток	Контрольная группа (n=18)	Пациенты с ПСШ (n=55)	p
CD3 ⁺ Т-клетки	30 [21; 42]	132 [61; 533]	p<0,001
CD4 ⁺ Т-клетки	16 [12; 33]	73 [31; 227]	p<0,001
CD8 ⁺ Т-клетки	11 [7; 16]	36 [20; 80]	p<0,001
CD20 ⁺ В-клетки	13 [8; 17]	63 [24; 261]	p<0,001
CD138 ⁺ плазматические клетки	111 [58; 196]	340 [190; 700]	p<0,001
CD21 ⁺ фолликулярные дендритические клетки*	0 [0; 0]	0 [0; 2]	p=0,008
CD68 ⁺ тканевые макрофаги	7 [5; 15]	13 [6; 33]	p=0,086

Примечание: * – у 38 из 55 пациентов с ПСШ в биоптате МСЖ CD21-позитивные клетки не выявлены, поэтому медиана их количества в этой подгруппе – 0, среднее значение – 14, стандартное отклонение – 46

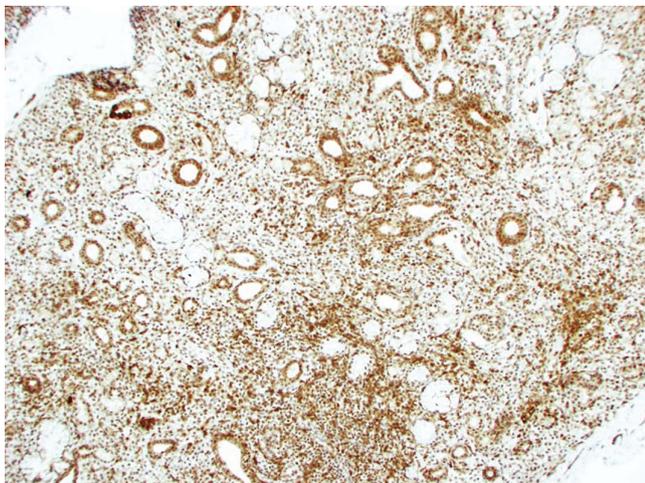


Рис. 2. Выраженная экспрессия CD4 в ткани малой слюнной железы при ПСШ. ИГХ-реакция. Увеличение $\times 100$

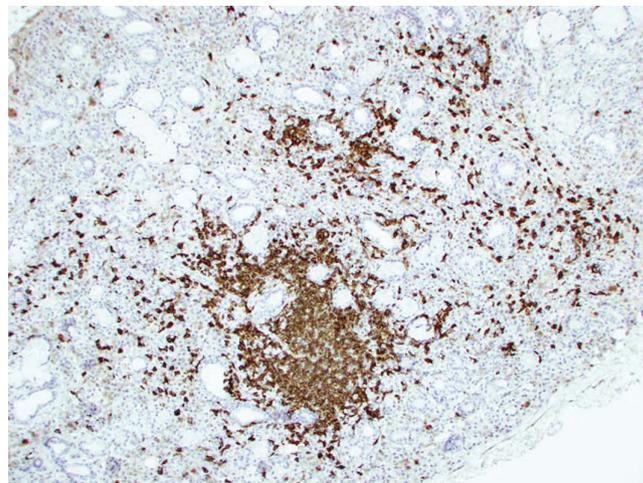


Рис. 3. Скопления CD20-положительных В-лимфоцитов в ткани малой слюнной железы при ПСШ. ИГХ-реакция. Увеличение $\times 100$

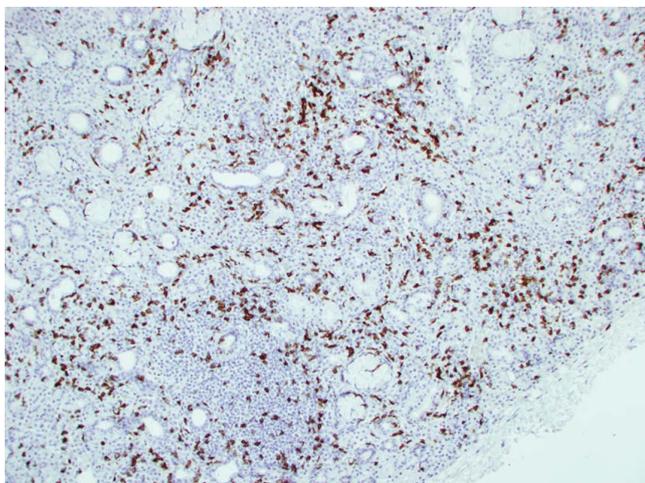


Рис. 4. Экспрессия CD8 в ткани малой слюнной железы при ПСШ. ИГХ-реакция. Увеличение $\times 100$

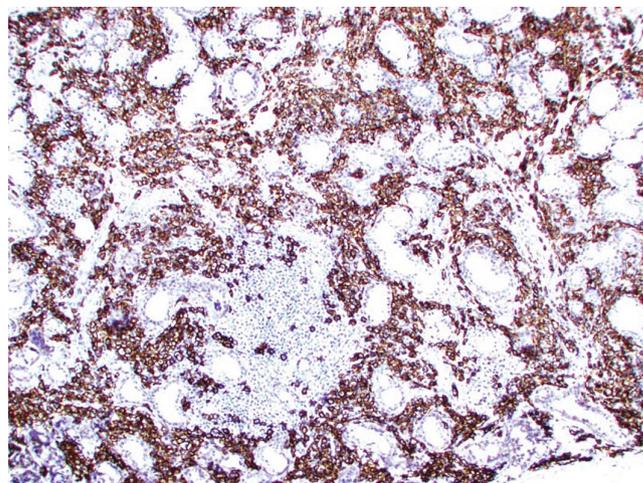


Рис. 5. Множественные скопления CD138-положительных плазматических клеток в ткани малой слюнной железы при ПСШ. ИГХ-реакция. Увеличение $\times 100$

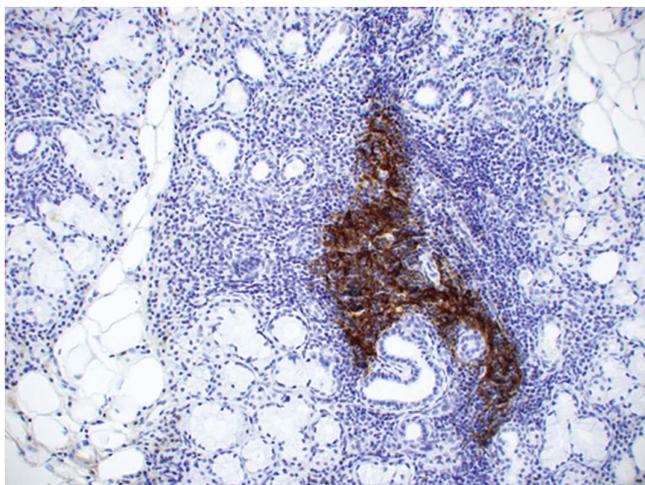


Рис. 6. Множественные скопления фолликулярных дендритных клеток (маркированы CD21) в ткани малой слюнной железы при ПСШ. ИГХ-реакция. Увеличение $\times 200$

Количество CD68+ клеток при ПСШ и в контроле статистически значимо не различалось ($p=0,086$).

Возможность использования количественной оценки клеточных популяций в биоптатах МСЖ как дополнительного критерия диагностики оценивалась с помощью ROC-анализа. Его результаты представлены в таблице 3.

Наибольшая ППК наблюдалась для оценки удельного количества CD3- (0,88 [95%-й доверительный интервал (ДИ): 0,80–0,96] и CD8-положительных клеток (0,87 [95% ДИ: 0,79–0,95]), что при заданных ДП соответствовало ДЧ 70,9% [95% ДИ: 57,86–81,23] и 65,45% [95% ДИ: 52,25–76,64], ДС – 94,4% [95% ДИ: 74,24–99,72] и 100% [95% ДИ: 82,41–100] соответственно. При количественной оценке CD21-положительных клеток ППК составляла 0,65 [95% ДИ: 0,52–0,78], ДЧ – 29,1% [95% ДИ: 18,77–42,41], а ДС достигала 100% [95% ДИ: 82,41–100].

Методом дискриминантного анализа были построены классификационные модели, включающие различные комбинации исследуемых маркеров. Наиболее информативным оказалось сочетание десятичных логарифмов удельного количества CD3- и CD68-положительных клеток, которое имело следующие математическое выражение: $f(\text{CD3}; \text{CD68})=2,52 \times \lg(\text{CD3}+1) - 1,18 \times \lg(\text{CD68}+1) - 3,86$. ППК для этой комбинации биомаркеров составляла 0,92

Таблица 3. Параметры диагностического теста для количественной оценки клеточных популяций в ткани биоптатов МСЖ

Параметры	Типы клеток							f (CD3; CD68)
	CD3+	CD4+	CD8+	CD20+	CD138+	CD21+	CD68+	
ППК (95% ДИ)	0,88 (0,80–0,96)	0,82 (0,72–0,91)	0,87 (0,79–0,95)	0,85 (0,76–0,93)	0,84 (0,75–0,93)	0,65 (0,52–0,78)	0,64 (0,51–0,77)	0,92 (0,85–0,98)
ДП	78	46	26	26	219	1	25	–0,44
ДЧ при выбранных параметрах порогового значения, % (95% ДИ)	70,9 (57,86–81,23)	63,64 (50,42–75,07)	65,45 (52,25–76,64)	74,55 (61,7–84,19)	65,45 (52,25–76,64)	29,1 (18,77–42,14)	30,9 (20,28–44,03)	81,82 (69,67–89,81)
ДС при выбранных параметрах порогового значения, % (95% ДИ)	94,4 (74,24–99,72)	94,4 (74,24–99,72)	100 (82,41–100)	94,4 (74,24–99,72)	94,4 (74,24–99,72)	100 (82,41–100)	100 (82,41–100)	94,4 (74,24–99,72)
ДТ	83	79	83	84	80	64	64	88
ОППР	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
ОПОР	0,31	0,39	0,35	0,27	0,37	0,73	0,69	0,19
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,05	0,081	<0,001

[95% ДИ: 0,85–0,98], ДЧ – 81,82% [95% ДИ: 69,67–89,81], ДС – 94,4% [95% ДИ: 74,24–99,72].

В ряде случаев при клиничко-лабораторных проявлениях ПСШ в биоптатах МСЖ гистологическая картина не соответствует критериям диагностики этого заболевания. Другими словами, у пациентов с ПСШ в полученном биопсийном материале МСЖ не выявлялись мононуклеарные фокусы, содержащие не менее 50 клеток. В этих случаях в качестве дополнительных гистологических признаков заболевания может быть использована оценка количества CD3-, CD8-, CD68-позитивных клеток.

В обследуемой группе пациентов с клиничко-лабораторной картиной ПСШ при гистологическом исследовании биоптатов МСЖ критериальный признак ПСШ отсутствовал в 19 случаях. При проведении ИГХ-исследования с оценкой клеточных популяций в этой подгруппе ДП, установленным для CD3-позитивных клеток, соответствовали 6 пациентов, для CD8 – 8 пациентов, для f(CD3; CD68) – 10. ДП нескольких биомаркеров одновременно отвечало следующее количество пациентов: CD3 и CD8 – 5 пациентов, CD3 и f(CD3; CD68) – 5 пациентов, CD8 и f(CD3; CD68) – 6 пациентов (рис. 7).

Обсуждение

Возможность получения биопсийного материала ткани-мишени малотравматичным, технически простым способом делает гистологическое исследование МСЖ ценным диагностическим методом.

В рутинной практике обычно используется окраска гематоксилином-эозином, которая не позволяет определить принадлежность мононуклеарных клеток к конкретным субпопуляциям. Применение ИГХ методик дает возможность изучить субпопуляционный состав воспалительного инфильтрата.

Характерный гистологический признак ПСШ – появление в МСЖ перидуктальных и периацинарных мононуклеарных инфильтратов, которые состоят преимущественно из Т- (в основном CD4+-клетки) и В-лимфоцитов. В меньшем количестве выявляются фолликулярные дендритные клетки, НК-клетки, тканевые макрофаги. При значительной активности аутоиммунного воспаления в МСЖ, что, как правило, сопряжено с высокими

значениями FS и формированием лимфоидных фолликулов, соотношение клеточных субпопуляций изменяется, отмечается уменьшение количества CD4+ Т-лимфоцитов, увеличение доли В-лимфоцитов, тканевых макрофагов и фолликулярных дендритных клеток [11].

В настоящем исследовании количественная оценка CD3- и CD8-позитивных клеток показала диагностическую значимость при исследовании состава воспалительных инфильтратов в МСЖ.

Количественная оценка CD4- и CD20-позитивных клеток для диагноза ПСШ имела близкие значения по параметрам ДЧ, ДС, ДТ, ППК, которые уступали показателям диагностической значимости количественной оценки CD3- и CD8-позитивных Т-лимфоцитов.

CD21 (рецептор комплимента 2-го типа) экспрессируется на поверхности фолликулярных дендритных клеток [12, 13]. По данным отдельных публикаций, некоторые В-клетки мононуклеарных фокусов МСЖ при ПСШ также экспрессируют CD21 [14, 15].

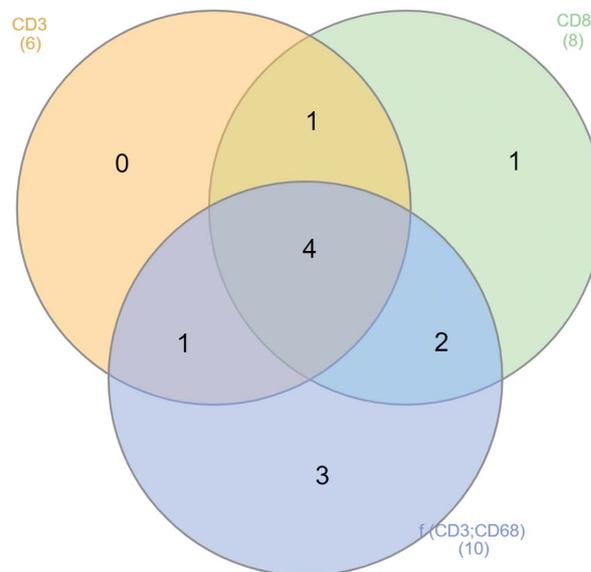


Рис. 7. Распределение пациентов с клиничко-лабораторной картиной ПСШ, не имеющих в биоптате МСЖ критериального гистологического признака ПСШ (n=19), по группам в соответствии с предлагаемыми дополнительными морфологическими критериями

В нашем исследовании CD21-позитивные фолликулярные дендритные клетки отсутствовали в биоптатах МСЖ группы контроля и выявлялись у 31% пациентов с ПСШ. Несмотря на невысокие значения ППК, ДТ, ДЧ в выборке малого объема, количественное определение этих клеток может рассматриваться как потенциально новый гистологический критерий ПСШ.

В биоптатах МСЖ, содержащих CD21-позитивные клетки, значение FS \geq 2 наблюдалось в 76,5% случаев. Принимая во внимание корреляционную связь между удельным количеством этих клеток и FS (коэффициент корреляции – 0,534; $p < 0,001$), определение экспрессии CD21 может иметь значение в оценке активности иммунного процесса в МСЖ.

Количество CD68-позитивных клеток (макрофаги/гистиоциты) в обследованных группах статистически значимо не различалось и по результатам ROC-анализа не может рассматриваться как информативный диагностический критерий. Математическая модель, включающая количественную оценку CD68- и CD3-позитивных клеток, показала наибольшие значения ППК, ДЧ, ДТ, ОППР по сравнению с определением удельного количества других типов клеток. В состав математической модели вошли два типа клеток, наиболее тесно взаимодействующие между собой и принимающие участие в патогенезе ПСШ [16, 17].

Удельное количество CD138-позитивных клеток (плазматические клетки) было статистически значимо больше в биоптатах МСЖ группы ПСШ по сравнению с контрольной группой. Параметры диагностического теста, характеризующие результаты подсчета плазматических

клеток, уступали по сравнению с количественной оценкой CD3-, CD8-позитивных клеток.

Заключение

В представленной работе количественная оценка CD3- и CD8-позитивных клеток оказалась информативной для разработки дополнительных гистологических критериев диагноза ПСШ.

Сочетанная количественная оценка CD3- и CD68-позитивных клеток обладает большей диагностической ценностью по сравнению с определением этих субпопуляций по отдельности.

CD21-позитивные клетки в биоптате МСЖ могут рассматриваться как высокоспецифичный, но малочувствительный гистологический признак ПСШ.

В связи с высокой трудоемкостью количественной оценки клеточных популяций полученные данные могут быть использованы для разработки программного контента при автоматизации морфологической диагностики.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2017:464. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology. Russian clinical guidelines. Moscow:GEOTAR-Media;2017:464 (In Russ.)].
- Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1983-1989. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205375
- 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;69:35-45. doi: 10.1002/art.39859
- Guellec D, Cornec D, Jousse-Joulin S, Marhadour T, Marcorelles P, Pers JO, et al. Diagnostic value of labial minor salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2013;12:416-420. doi: 10.1016/j.autrev.2012.08.001
- Bodeutsch C, de Wilde PC, Kater L, van Houwelingen JC, van den Hoogen FH, Kruije AA, et al. Quantitative immunohistologic criteria are superior to the lymphocytic focus score criterion for the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1992;35:1075-1087. doi: 10.1002/art.1780350913
- van Woerkom JM, Kruije AA, Barendregt PJ, Kater L, Hené R, Bootsma H, et al. Clinical significance of quantitative immunohistology in labial salivary glands for diagnosing Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:470-477. doi: 10.1093/rheumatology/kei191
- Fisher BA, Jonsson R, Daniels T, Bombardieri M, Brown RM, Morgan P, et al. Standardisation of labial salivary gland histopathology in clinical trials in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1161-1168. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210448
- Navazesh M, Kumar SKS. Measuring salivary flow. *Dent Assist J*. 2008;139:35S-40S. doi: 10.14219/jada.archive.2008.0353
- Teppo H, Revonta M. A follow-up study of minimally invasive lip biopsy in the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2007;26:1099-1103. doi: 10.1007/s10067-006-0457-1
- Quartuccio L, Baldini C, Bartoloni E, Priori R, Carubbi F, Corazza L, et al. Anti-SSA/SSB-negative Sjögren's syndrome shows a lower prevalence of lymphoproliferative manifestations, and a lower risk of lymphoma evolution. *Autoimmun Rev*. 2015;14:1019-1022. doi: 10.1016/j.autrev.2015.07.002
- Christodoulou MI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Characteristics of the minor salivary gland infiltrates in Sjögren's syndrome. *J Autoimmun*. 2010;34:400-407. doi: 10.1016/j.jaut.2009.10.004
- Jonsson MV, Skarstein K. Follicular dendritic cells confirm lymphoid organization in the minor salivary glands of primary Sjögren's syndrome. *J Oral Pathol Med*. 2008;37:515-521. doi: 10.1111/j.1600-0714.2008.00674.x
- Braun M, Melchers I, Peter HH, Illges H. Human B and T lymphocytes have similar amounts of CD21 mRNA, but differ in surface expression of the CD21 glycoprotein. *Int Immunol*. 1998;10(8):1197-1202.
- Daridon C, Pers JO, Devauchelle V, Martins-Carvalho C, Hutin P, Pennec YL, et al. Identification of transitional type II B cells in the salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2280-2288. doi: 10.1002/art.21936
- Le Pottier L, Devauchelle V, Fautrel A, Daridon C, Saraux A, Youinou P, et al. Ectopic germinal centers are rare in Sjögren's syndrome salivary glands and do not exclude autoreactive B cells. *J Immunol*. 2009;182:3540-3547. doi: 10.4049/jimmunol.0803588

16. Ushio A, Arakaki R, Yamada A, Saito M, Tsunematsu T, Kudo Y, et al. Crucial roles of macrophages in the pathogenesis of autoimmune disease. *World J Immunol.* 2017;7(1):1-8. doi: 10.5411/wji.v7.i1.1
17. Ushio A, Arakaki R, Otsuka K, Yamada A, Tsunematsu T, Kudo Y, et al. CCL22-producing resident macrophages enhance T cell response in Sjögren's syndrome. *Front Immunol.* 2018;9:2594. doi: 10.3389/fimmu.2018.02594

Кувардин Е.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8598-0391>

Григорьева И.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9619-1048>

Бехтерева И.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5206-3367>

Маслянский А.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2427-4148>

Криволапов Ю.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9872-0326>

Белякова Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1677-9237>

Значение ультразвукового исследования слюнных желез при болезни Шегрена

А.В. Торгашина

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: Торгашина Анна Васильевна, Anna.torgashina@gmail.com

Contacts: Anna Torgashina, Anna.torgashina@gmail.com

Поступила 18.11.2020
Принята 02.07.2021

В статье обсуждается значение ультразвукового исследования (УЗИ) слюнных желез для диагностики болезни Шегрена, а также для оценки ее активности. Дана характеристика основных ультразвуковых признаков поражения слюнных желез и патогенетических механизмов возникновения этих изменений. Представлены результаты исследований динамики ультразвуковых показателей как у больных, не получающих лечения, так и на фоне различных методов терапии. Также в работе приведены основные данные по роли УЗИ в дифференциальной диагностике заболеваний, протекающих с поражением слюнных желез.

Ключевые слова: сиаладенит, болезнь Шегрена, сухой синдром, слюнные железы

Для цитирования: Торгашина А.В. Значение ультразвукового исследования слюнных желез при болезни Шегрена. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):442–449.

ULTRASOUND EXAMINATION OF THE SALIVARY GLANDS IN SJOGREN'S DISEASE

Anna V. Torgashina

The article discusses the importance of ultrasound examination of the salivary glands in Sjogren's disease for the diagnosis, as well as for assessing the activity of the disease. The characteristics of the main ultrasound changes in the salivary glands and the pathogenetic reasons of these changes are given. The results of studies of the dynamics of changes in ultrasound parameters both in patients not receiving treatment and in the presence of various methods of therapy are presented. The paper also provides basic data on the role of ultrasound in the differential diagnosis of diseases involving the salivary glands.

Key words: sialadenitis, Sjögren's disease, sicca syndrome, salivary glands

For citation: Torgashina AV. Ultrasound examination of the salivary glands in Sjogren's disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):442–449 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2021-442-449

Болезнь Шегрена (БШ) – это хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся инфильтрацией экзокринных желез аутореактивными лимфоцитами, что приводит к железистой дисфункции и развитию сухого синдрома. Заболеваемость БШ в Европе составляет 3,9–5,3 случаев на 100 000 человек [1]. БШ является одним из самых распространенных аутоиммунных заболеваний. При этом диагностические подходы достаточно трудоемки и требуют совместной работы ревматолога, стоматолога и офтальмолога.

Основные сложности в диагностике БШ заключаются в том, что сухой синдром, артралгии, слабость часто встречаются в общей популяции. Их появление у женщин среднего возраста доктор с большей вероятностью интерпретирует в рамках фибромиалгии или остеоартрита. Поскольку у большинства пациентов отсутствует повышение острофазовых маркеров, включая СОЭ и уровень С-реактивного белка (СРБ), а сухой синдром, развиваясь в течение длительного времени, вызывает определенное привыкание и выявляется только при активном расспросе, диагноз БШ часто устанавливается через много лет после возникновения первых проявлений. В таких случаях у больных выявляется поздняя стадия железистых изменений, сложно поддающаяся курации.

Вместе с тем сухой синдром при БШ является ключевым симптомокомплексом. Он проявляется сухостью в глазах, светобоязью, чувством «песка» в глазах, а также сухостью в полости рта. При прогрессировании заболевания с уменьшением саливации развивается множественный пришеечный кариес, возникают трудности с приемом пищи, глотанием, осиплость голоса. В основе патогенеза БШ лежит аутоиммунный железистый и внежелезистый эпителиит [2].

Доброкачественный лимфоэпителиальный сиаладенит при БШ характеризуется выраженной лимфоцитарной инфильтрацией паренхимы и атрофией ацинусов, а также формированием большого числа лимфоэпителиальных поражений. Последние представляют собой островки эпителиальных клеток внутри лимфоидной инфильтрации, которые возникают вследствие лимфоцитарной инвазии протокового эпителия с пролиферацией базальных эпителиальных клеток и дезорганизацией протоковой структуры.

Для верификации диагноза БШ используются различные диагностические критерии, в которых особое внимание, в частности, уделяется необходимости подтверждения характерного именно для БШ варианта поражения слюнных желез (СЖ). Патогномичным для БШ вариантом поражения СЖ является паренхиматозный сиаладенит или, если речь идет о больших слюнных железах, – паренхиматозный паротит (ПП). При установлении диагноза БШ крайне важно подтвердить наличие у пациента поражение именно паренхимы СЖ [3].

Так, например, в Российских экспертных критериях 2001 г. для подтверждения наличия паренхиматозного сиаладенита рекомендуется выявить у больного снижение стимулированной саливации менее 2,5 мл за 5 мин и наличие на сиалограмме полостей более 1 мм в диаметре. Также требуется гистологическое подтверждение очагово-диффузной лимфогистиоцитарной инфильтрации в биоптатах малой слюнной железы [4]. Европейские критерии БШ несколько раз пересматривались, и в последнем варианте 2016 г. диагностика ПП основывается на гистологическом подтверждении и снижении саливации. В то же время данные инструментальных методов обследования СЖ из критериев изъяты [5]. Однако поскольку морфологическая картина паренхиматозного сиаладенита не всегда специфична, а проведение манипуляции и последующее исследование биоптата требуют наличия специалистов соответствующей квалификации, данный метод диагностики в некоторых случаях сложно реализуем. Именно поэтому инструментальные методы диагностики ПП не утратили своего значения.

Основным из них является сиалография, достаточно надежный и информативный метод. Однако ее проведение требует присутствия в рентгенологическом кабинете стоматолога, который катетеризирует проток СЖ для введения контраста. Водорастворимый йодсодержащий контраст часть пациентов с аллергией на йод не переносят. Кроме того, больным с выраженной ксеростомией процедура противопоказана, поскольку в таких случаях крайне сложно катетеризировать проток околоушной слюнной железы (ОУСЖ) для введения контрастного вещества. В некоторых клиниках используется компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография СЖ, которые имеют свои ограничения ввиду высокой стоимости, необходимости присутствия стоматолога во время процедуры и лучевой нагрузки (в случае КТ). В связи с этим в последние годы в диагностику ПП активно внедряется ультразвуковое исследование (УЗИ). Оно не связано с лучевой нагрузкой, не вызывает осложнений, не является инвазивным, доступно и может проводиться многократно для оценки динамики течения заболевания и эффективности терапии.

Первые попытки использовать УЗИ для диагностики воспалительных изменений СЖ при БШ были сделаны в 1980–1990-х гг., их пионерами были R.J. Bradus и соавт. и Н. Kawamura и соавт. [6, 7]. В начале 1990-х гг. исследователи сообщали о наличии сложностей в определении размера ОУСЖ из-за плохо видимых границ на фоне окружающих тканей [7]. Патологические изменения чаще выявлялись в подчелюстных слюнных железах (ПЧСЖ) и сочетались с нарушением их функций: по данным сцинтиграфии в них отмечалось меньшее накопление технеция-99м, чем в ОУСЖ [7]. Позднее аппаратура, которая применяется для проведения УЗИ, была во многом усовершенствована, что обеспечило возможность получения более достоверных данных.

На сегодняшний день в Европе и Азии УЗИ является первым диагностическим методом для оценки лимфатических узлов и мягких тканей головы и шеи, включая большие СЖ. Для УЗИ СЖ используется широкополосный линейный датчик с частотой 5–12 МГц. Для оценки крупных образований, расположенных в глубокой порции железы, оптимальна частота 5–10 МГц. Частота выше 10 МГц может быть полезна для детальной оценки

внутренней структуры железы [8]. Во время исследования СЖ оцениваются минимум в двух перпендикулярных проекциях. Окружающие ткани и лимфатические узлы также должны быть осмотрены.

При УЗИ СЖ оцениваются следующие параметры: размеры по трем (при исследовании ОУСЖ) или двум (при исследовании ПЧСЖ) осям или объем СЖ (получают делением на 2 произведения двух размеров); экзогенность и гетерогенность паренхимы; наличие линейных гиперэхогенных тяжей; визуализация задней границы; наличие нормальных или патологических экстраглангулярных или интраглангулярных лимфатических узлов.

ОУСЖ расположены в ретромандибулярной ямке. При помощи УЗИ можно исследовать только поверхностную порцию железы. Глубокая часть скрыта акустической тенью ветви нижней челюсти и с помощью УЗИ может быть визуализирована лишь частично. Размер ОУСЖ в норме составляет около 35 мм в горизонтальной и 45 мм в вертикальной плоскости, толщина – 7–22 мм. ПЧСЖ имеет треугольную форму, ее размеры составляют в среднем 30×35×15 мм, структура в норме более гетерогенная по сравнению с ОУСЖ. Внутрижелезистые протоки в норме обычно не визуализируются, даже при использовании аппарата высокого класса. Однако они могут определяться после стимуляции саливации лимонной кислотой [9].

В норме большие СЖ гомогенны, их экзогенность сходна с таковой у ткани щитовидной железы и варьирует от выражено гиперэхогенной до слабо гиперэхогенной в сравнении с окружающими мышцами. Эхогенность ОУСЖ здорового человека зависит от содержания в них жировой ткани. СЖ с высоким содержанием жировой ткани выглядят более гиперэхогенными по сравнению с окружающими мышцами. В толще паренхимы ОУСЖ визуализируются лимфатические узлы. Они локализируются в основном в области верхнего и нижнего полюсов железы. В норме они имеют овальную или вытянутую форму, у 60% из них соотношение короткой и длинной осей более 0,5, а длина короткой оси не превышает 5–6 мм. Наличие гиперэхогенных ворот лимфатического узла – важный критерий его доброкачественности. В паренхиме ПНЧЖ лимфатические узлы в норме отсутствуют [10].

При БШ структура паренхимы ОУСЖ негетерогенная с усиленным кровотоком и множественными мелкими овальными гипоэхогенными или анэхогенными участками. Принято считать, что эти фокусы представляют собой очаги лимфоидной инфильтрации, измененные структуры паренхимы, а также расширенные протоки, окруженные лимфоидным инфильтратом [10].

В здоровых СЖ визуализируются тонкие короткие линии, гиперэхогенные относительно остальной ткани железы. Эти линии располагаются параллельно друг другу. Минимальное расстояние между линиями составляет от 1,4 до 2 мм. При морфологическом исследовании было обнаружено, что эти линии соответствуют межлобулярной волокнистой соединительной ткани, а промежутки между ними представляют собой дольки железы примерно одинакового размера.

Гиперэхогенные линии или цепи идентифицируются наиболее тяжело. Они встречаются и у здоровых людей преклонного возраста в связи с фиброзными изменениями желез [6, 8].

Как известно, при БШ многократно увеличен риск возникновения лимфом. Они развиваются преимущественно в СЖ, при этом наблюдается стойкое увеличение СЖ, пальпаторно – уплотнение паренхимы. Каких-либо ультразвуковых особенностей, позволяющих отличить хронический рецидивирующий ПП от лимфопролиферативного изменения структуры СЖ, пока не обнаружено. Однако наличие в СЖ гипоехогенных образований диаметром более 2 мм может быть самостоятельным показанием для проведения биопсии СЖ [9]. При стойкой сиаломегалии, прогрессирующем увеличении СЖ, выявлении в ней плотных образований также необходимо проведение инцизионной биопсии для исключения лимфомы [11].

Пальпация СЖ – важная часть физикального осмотра пациента с БШ. Согласно данным различных исследований, объем СЖ у здоровых людей не зависит от возраста, веса и поверхности тела [12]. При БШ размеры желез, определенные при УЗИ, меняются, но относительно характера этих изменений есть несколько точек зрения. По данным V.D. Milic и соавт., наличие сухости у пациентов с БШ ассоциировалось с увеличением СЖ, гетерогенностью паренхимы и повышением эхогенности ПЧСЖ чаще, в сравнении со здоровыми лицами [13]. В то же время в другом исследовании наблюдалось уменьшение размеров СЖ при БШ по сравнению с контрольной группой. Отмечалось, что СЖ с гетерогенной эхоструктурой были меньше, чем гомогенные [7]. Некоторые авторы считают, что при БШ уменьшаются ПЧСЖ, а размер ОУСЖ остается неизменным [12, 14]. Это может быть связано с большим развитием характерного для БШ мукозного компонента именно в ПЧСЖ. По данным литературы, чувствительность и специфичность изменения размера СЖ при БШ составляют 48 и 98%, позитивная и негативная предиктивная ценность – 77 и 80% соответственно [12].

Сиаломегалия – важный маркер активности заболевания, а также, в ряде случаев, – предиктор развития лимфомы при БШ [15]. Домен индекса активности БШ ESSDAI (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index), характеризующий поражение СЖ, имеет следующие градации: нормальный размер СЖ; небольшое увеличение (ОУСЖ ≤ 3 см, ПЧСЖ < 2 см, слезные железы < 1 см); выраженное увеличение (ОУСЖ > 3 см, ПЧСЖ > 2 см, слезные железы > 1 см). Соответственно счет составляет 0, 1 и 2 балла; при поражении нескольких желез количество баллов умножается на 2. Пороговые значения размеров СЖ были получены на основании консенсуса экспертов. Размер желез для определения активности БШ по индексу ESSDAI должен определяться пальпаторно, а не инструментально [16]. Конечно, сложно пропустить выраженную паротидомегалию с характерным для нее симптомом «мордочки хомяка», но небольшие изменения в размере ОУСЖ или ПЧСЖ не так легко обнаружить при обычном осмотре. Цель исследования P. Maiteau и соавт. [17] состояла в определении воспроизводимости результата пальпаторного определения размера СЖ при БШ. Всем пациентам в день физикального осмотра было проведено УЗИ СЖ. Если при пальпаторной оценке размера ОУСЖ конкордантность между двумя независимыми экспертами была довольно высокой, при оценке ПЧСЖ мнения экспертов существенно разошлись. Первый эксперт не обнаружил ни одной пальпируемой ПЧСЖ, второй же определил гипертрофию ПЧСЖ в 6 случаях. Авторы приходят к заключению, что паротидомегалия может быть

достоверно определена в тех случаях, когда размер ОУСЖ по продольной оси превышает 3 см, а пальпаторная оценка размера ПЧСЖ и вовсе не информативна. Все это может быть причиной отклонения в значениях индекса активности ESSDAI. Для более точного определения размеров СЖ в клинической практике обсуждается подключение дополнительных методов визуализации.

УЗИ слюнных желез как инструмент диагностики болезни Шегрена

Точность УЗИ СЖ при постановке диагноза БШ изучалась во множестве работ. Роль УЗИ СЖ в ранней диагностике БШ до конца не определена. Показано, что при БШ УЗИ не позволяет обнаружить изменений в течение как минимум 4 лет от момента появления первых симптомов, а существенная перестройка эхоструктуры СЖ определяется в среднем только через 7,8 года. У больных с синдромом Шегрена гетерогенность паренхимы начинает определяться несколько позже – через 8,6 года от начала заболевания. Таким образом, на ранних стадиях БШ ультразвуковая картина СЖ может соответствовать норме.

F. Salaffi и соавт. [18] сравнили результаты УЗИ, сиалографии и сцинтиграфии СЖ для оценки возможности использовать УЗИ СЖ в качестве альтернативы другим методам визуализации. Из 79 пациентов, у которых была исключена БШ, 21 ложноположительный случай был обнаружен при УЗИ, 19 – при контрастной сиалографии и 33 – при сцинтиграфии. Чувствительность УЗИ как диагностического метода составила 75%, специфичность – 83,5%, что превышало показатели сиалографии и сцинтиграфии. Результаты Y. Takagi и соавт. [19] были еще более убедительными. Очень высокая корреляция отмечалась между сиалографией и УЗИ СЖ. Диагностические возможности УЗИ были сопоставимы с сиалографией.

В исследовании японских авторов специфичность сиалографии и УЗИ существенно различалась (94,6% и 78,4% соответственно), но результаты этих методов хорошо коррелировали между собой [20, 21].

По данным D. Wernicke и соавт. [12], такие ультразвуковые показатели, как негомогенность паренхимы двух и более СЖ и снижение объема подчелюстных СЖ, были высоко специфичны как для БШ, так и для синдрома Шегрена. В другой работе УЗИ было признано достоверным методом для выделения пациентов с БШ из когорты больных с недифференцированным заболеванием соединительной ткани и с сухим синдромом без БШ [22]. V. Milic и соавт. [23] тестировали модифицированные критерии АЕСГ (American-European Consensus Group, Американско-Европейская консенсусная группа) с замещением сцинтиграфии на УЗИ СЖ. Диагностические критерии включали 4 показателя: офтальмологические симптомы; сухость ротовой полости; тест Ширмера; антитела SSA (Syndrome Sjogren Associated, антитела, ассоциированные с синдромом Шегрена). К этим показателям добавляли либо УЗИ, либо сцинтиграфию, либо биопсию малых СЖ. Все три дополнительных метода исследования показали сходную диагностическую точность. Принимая во внимание данные результаты, авторы предложили использовать УЗИ СЖ в качестве пятого диагностического критерия.

D. Cornes и соавт. [24] оценивали ценность УЗИ СЖ в когорте больных с подозрением на БШ. Среди

ультразвуковых параметров лишь нарушение гомогенности СЖ способствовало установлению точного диагноза, тогда как размеры желез и васкуляризация паренхимы у больных БШ и остальных пациентов существенно не различались. Чувствительность УЗИ при постановке диагноза БШ составила 62,8%, а специфичность – 95%. Авторами был сделан вывод о необходимости проведения биопсии малых СЖ только в случае негативного результата УЗИ. Чуть позже та же группа авторов добавила УЗИ СЖ к диагностическим критериям ACR 2012 г. и отметила существенное повышение их чувствительности с 64,4% до 84,4% при несущественном снижении специфичности с 91,1% до 89,3% [25]. Уже упоминалось, что гипоехогенные округлые образования – наиболее характерный ультразвуковой признак БШ. Его специфичность была высока и составила 98%, в то время как чувствительность – лишь 52% [26].

Для более удобной статистической обработки результатов УЗИ СЖ было предложено несколько индексов, в которых каждому ультразвуковому признаку присваивалось определенное количество баллов. Однако их информативность изучена пока недостаточно. При использовании УЗИ-индекса принято оценивать обе ОУСЖ и обе ПЧСЖ. С. Baldini и соавт. [27] изучали возможности УЗИ СЖ для подтверждения диагноза на ранней стадии БШ при длительности заболевания до 5 лет. Использовались такие ультразвуковые показатели, как размер СЖ, экзогенность и гомогенность паренхимы, отчетливость задней границы железы. При БШ обнаружены существенно более высокие показатели ультразвукового счета, несмотря на небольшую продолжительность болезни.

Доплерометрия – гемодинамическое исследование СЖ с оценкой их васкуляризации. Этот метод является важным дополнением к УЗИ в серой шкале и позволяет проанализировать изменения кровотока при стимуляции саливации. У пациентов с БШ выявлена гипervasкуляризация СЖ, которая, по-видимому, напрямую связана со степенью паренхиматозных изменений и сильнее выражена в СЖ с более высокой гетерогенностью и большим количеством кистовидных структур. Индекс резистентности и пульсационный индекс лицевой артерии у пациентов с БШ снижены и менее интенсивно отвечают на стимуляцию лимонным соком, чем в контрольной группе [28, 29]. Гипervasкуляризация описана также, к примеру, при диффузном токсическом зобе и, по-видимому, является неспецифическим признаком воспаления СЖ [30]. При дальнейшем изучении данного вопроса был сделан вывод о том, что гипervasкуляризация и увеличение объема СЖ являются признаками ранней стадии паренхиматозного сиаладенита, в то время как уменьшение их васкуляризации и объема характерны для более поздней стадии поражения СЖ [31]. Следовательно, усиление интенсивности сигнала Доплера без существенных структурных изменений в сером спектре могут указывать на раннюю стадию БШ. Исследование васкуляризации показало, что при БШ снижены значения индекса пульсации и резистентности. У здоровых субъектов после стимуляции саливации уменьшались индексы лицевой артерии, что свидетельствовало об усилении кровотока в ПЧСЖ. При БШ лицевая артерия не реагировала в должной мере на стимуляцию, индексы резистентности и пульсации изменялись незначительно, в отличие от контрольной группы [28, 32]. Данные изменения индексов доплерометрии

связаны с выраженным поражением СЖ и отражают взаимосвязь между кровотоком и секреторной функцией СЖ при БШ. При этом нарушение васкуляризации не коррелировало со степенью поражения СЖ по данным сиалографии и в большей степени было связано с гистологическими изменениями. Добавление доплерометрии к серой шкале обеспечивало увеличение чувствительности УЗИ как метода диагностики БШ при некотором снижении специфичности [33].

Опубликовано несколько метаанализов, оценивающих возможность использования изменений, выявляемых при УЗИ СЖ в качестве диагностического критерия БШ. В первый метаанализ вошли 6 исследований, включавших в общей сложности 488 пациентов с БШ и 447 участников контрольной группы. Объединенная чувствительность метода составила 77,4%, специфичность – 81,5%, что не уступает сиалографии [34]. Во второй метаанализ вошли уже 29 исследований, чувствительность составила 69%, специфичность – 92%. Авторы отмечают плохую сопоставимость работ, включенных в анализ. Кроме того, во многих исследованиях выполнялась оценка изменений только в серой шкале, данных о роли доплерометрии крайне мало [35].

УЗИ СЖ как инструмент для оценки активности БШ

В нескольких исследованиях предпринимались попытки определить взаимосвязь ультразвуковых изменений с активностью заболевания, а также выявить при помощи УЗИ СЖ прогностически неблагоприятный вариант течения БШ.

Е. Theander и соавт. [26] изучали прогностические возможности УЗИ при БШ. Гипоехогенные фокусы были обнаружены у 52% больных в группе БШ и у 1,8% – в контрольной группе. У пациентов с гетерогенной паренхимой чаще регистрировались более высокая активность заболевания, системные проявления и предикторы лимфопролиферации, такие как васкулит, сиаломегалия, и CD+ Т-клеточная лимфопения. По мнению авторов, выявляемые при УЗИ признаки поражения СЖ могут служить предикторами более тяжелого течения заболевания.

В других работах оценивалась корреляция УЗИ счета с секрецией СЖ и слезных желез, гистологическими изменениями малых СЖ, наличием в них вторичных герминативных центров.

Y. Takagi и соавт. [36] ретроспективно проанализировали прогностическую ценность изменений, выявляемых при УЗИ СЖ для определения возможности увеличения саливации со временем. Авторы учитывали максимальный счет УЗИ ОУСЖ и ПЧСЖ на одной из сторон. Множественный регрессионный анализ показал, что исходный ультразвуковой счет до начала терапии является наиболее важным фактором, определяющим негативный прогноз. Чем выше исходный счет, тем хуже дальнейший прогноз в отношении функционирования СЖ. При этом у пациентов с идиопатическим сухим синдромом исходные значения ультразвукового индекса не играют никакой роли в определении прогноза.

В ряде исследований данные УЗИ СЖ рассматривались в качестве возможного ориентира для определения объема диагностических мероприятий. К примеру, была обнаружена статистически значимая корреляция гистологических изменений и результатов УЗИ СЖ и высказано

предположение о том, что существенные изменения, выявленные при УЗИ СЖ, могут быть предиктором более высокого гистологического счета [37]. При этом из всех параметров гистологического исследования именно степень выраженности воспалительных инфильтратов и поражение внутريدольковых протоков предопределяли ультразвуковой счет. Это в очередной раз подтверждает взаимосвязь результатов морфологического исследования и УЗИ [38].

Изменение показателей УЗИ СЖ в динамике

При исследовании СЖ больных БШ с помощью УЗИ мы не до конца понимаем, какие изменения соответствуют воспалению и являются потенциально обратимыми, а какие характеризуют повреждение и со временем только прогрессируют. Несколько исследований были посвящены оценке изменений ультразвуковых параметров СЖ в различные периоды заболевания, на фоне терапии и при естественном течении БШ.

P. Gazeau и соавт. [39] анализировали изменения, отмечавшиеся при УЗИ СЖ у больных БШ, не получающих патогенетической терапии и включенных в контрольную группу пациентов с идиопатическим сухим синдромом. Продолжительность клинической симптоматики у большинства не превышала 5 лет. Для оценки СЖ использовался полуколичественный индекс, основным параметром которого являлась однородность структуры паренхимы СЖ (0 баллов – нормальная, гомогенная структура желез; 1 балл – гипоехогенные фокусы небольшого размера без гиперэхогенных полос; 2 балла – множественные гипоехогенные фокусы менее 2 мм в диаметре; 3 балла – множественные гипоехогенные фокусы 2–6 мм в диаметре; 4 балла – диаметр фокусов более 6 мм). Значения индекса для ОУСЖ и ПЧСЖ исходно не различались как при БШ, так и в контрольной группе, а счет ультразвуковых изменений всех СЖ суммарно при БШ (в среднем 8,6 балла) был существенно выше, чем в контрольной группе (1,6 балла). При повторном УЗИ, которое было проведено в среднем через $1,9 \pm 1,6$ года, значения индекса не изменились в обеих группах.

По результатам исследования авторы не рекомендуют проведение УЗИ СЖ в динамике для уточнения диагноза. При наличии клинических проявлений сухого синдрома в отсутствие ультразвуковых изменений исходно повторные УЗИ СЖ для оценки динамики не показаны, поскольку вероятность зафиксировать прогрессирование патологического процесса крайне мала. При наличии исходных изменений на УЗИ повторные исследования могут проводиться в рамках клинических исследований для оценки эффективности различных методов лечения [39].

Проспективное исследование по схожему дизайну было проведено японскими авторами [40]. Особенностью этой работы была иммуносупрессивная терапия, проводимая между двумя УЗИ СЖ. Пациенты получали один из следующих препаратов: гидроксихлорохин, азатиоприн, низкие дозы глюкокортикоидов. Используемый в данном исследовании ультразвуковой индекс, разработанный А. Носеваг и соавт. [41], состоит из 5 доменов отдельно оценивающих основные параметры СЖ. При динамическом наблюдении через 2 года по данным УЗИ отмечалось достоверное прогрессирование изменений СЖ в группе БШ. В большей

степени были затронуты домены, оценивающие гомогенность и наличие гипоехогенных фокусов. В то же время в группе контроля, у пациентов с идиопатическим сухим синдромом, не было выявлено ухудшения ни по одному из ультразвуковых параметров. Кроме того, у пациентов с БШ, имевших через 2 года отрицательную динамику ультразвукового индекса, исходно отмечались более высокие его значения. При этом такие параметры, как возраст, продолжительность сухого синдрома, серологические маркеры, индекс активности ESSDAI, саливация и проводимая терапия, не влияли на прогрессирование поражения СЖ.

Внедрение в терапию БШ нового анти-В-клеточного препарата ритуксимаба (РТМ), позволило ревматологам надеяться на улучшение структуры и функции СЖ на фоне лечения. S. Jousse-Joulin и соавт. [42] выполняли УЗИ СЖ перед первым введением РТМ или плацебо и через 12 недель; при этом специалист, проводящий обследование, не был осведомлен о проводимой терапии. Все 4 СЖ были исследованы в серой шкале. При помощи цветовой и энергетической доплерометрии оценивали кровоток в лицевой артерии ОУСЖ. Индекс резистентности измеряли до и после стимуляции лимонным соком. При этом гомогенность и эхогенность СЖ в динамике не изменились. Обнаружено статистически значимое уменьшение размера ОУСЖ и ПЧСЖ. Несколько позже теми же авторами подобное исследование было проведено в рамках РКИ TEARS. Эхоструктура ОУСЖ существенно улучшилась у 50% (7/14) больных после терапии РТМ и только у 7% (1/14) в группе плацебо. Изменения размера СЖ и доплерографических параметров не отмечалось [43]. Это были первые свидетельства уменьшения ультразвуковых изменений после терапии БШ. Суммарные значения УЗИ индекса коррелировали со счетом фокусов в биоптатах малых СЖ. Наблюдалась обратная зависимость между ультразвуковым счетом и нестимулированной саливацией. Существенным ограничением данного исследования было небольшое количество включенных в него пациентов, что требует подтверждения результатов на большем объеме выборки.

РКИ TRACTISS, в котором оценивалась эффективность РТМ при БШ, предоставило дополнительные данные по динамике структурных изменений СЖ на фоне анти-В-клеточной терапии. В основную группу и группу плацебо было включено по 26 пациентов. Больные основной группы получили по 2 курса РТМ в дозе 2000 мг исходно и через 24 недели. УЗИ проводилось при включении в исследование, через 16 и 48 недель. Для динамической оценки результатов УЗИ СЖ использовали индекс, включающий такие параметры, как эхогенность, гетерогенность, четкость визуализации, гипоехогенные фокусы. На фоне терапии авторы отмечают статистически значимое снижение индекса УЗИ в основном за счет улучшения четкости визуализации задней границы железы [44], при этом данный ультразвуковой параметр признан самым сложным для оценки и имеет низкую воспроизводимость [43, 45, 46]. Размеры и количество гипоехогенных фокусов после лечения РТМ не изменились [46]. Это можно объяснить недостаточной чувствительностью индекса для отслеживания динамики. В дальнейшем, возможно, будет разработана методика цифрового анализа изображений для уменьшения субъективного компонента в оценке. Кроме того, не все гипоехогенные фокусы

являются следствием воспалительной инфильтрации; очевидно часть из них связаны с необратимыми изменениями (формирование кист, расширение протоков). И, наконец, проведение двух курсов терапии РТМ может быть недостаточно для изменения экоструктуры СЖ, и, возможно, только длительное поддержание деплеции способно снизить гетерогенность паренхимы СЖ, что еще только предстоит доказать.

Роль УЗИ СЖ в дифференциальной диагностике заболеваний СЖ

Стоит отметить, что подавляющее большинство упомянутых выше исследований в качестве группы контроля включали либо пациентов с идиопатическим сухим синдромом, либо здоровых субъектов. Вместе с тем ревматолог в своей клинической практике может столкнуться с множеством различных заболеваний, поражающих слюнные железы и имеющих схожую клиническую картину.

Острое воспаление СЖ имеет, как правило, инфекционную природу. В детском возрасте СЖ поражаются цитомегаловирусом или парамиксовирусом при хорошо известном эпидемиологическом паротите. При остром бактериальном сиаладените возбудителем заболевания чаще всего бывает золотистый стафилококк или полимикробная флора [47]. При остром воспалении СЖ обычно увеличены в размерах, гипоехогенные и негетерогенные по данным УЗИ, с усиленным кровотоком. Кроме того, в них могут определяться множественные мелкие округлые гипоехогенные области и увеличенные лимфатические узлы с интенсивным центральным кровотоком, который определяется при доплерографии.

Хронический сиаладенит характерен для БШ, лимфоэпителиального поражения при ВИЧ-инфекции, саркоидоза и других гранулематозных заболеваний. СЖ при хроническом сиаладените имеют нормальный размер или уменьшены. Паренхима СЖ гипоехогенна и негетерогенна и так же, как при остром сиаладените, может содержать гипоехогенные включения. Усиления кровотока при доплерографии не отмечается [9].

Хронический склерозирующий сиаладенит при IgG4-связанных заболеваниях также крайне сложно заподозрить только лишь на основании особенностей ультразвуковой картины.

У таких больных при УЗИ могут быть обнаружены разнообразные изменения: гипоехогенные фокусы в поверхностной части железы; множественные гипоехогенные очаги с нечеткими границами в паренхиме железы; гиперэхогенные полосы, то есть изменения характерные для БШ; крупный гипоехогенный участок, отграниченный от остальной паренхимы [9].

При сиалозе, характерном для эндокринных заболеваний (сахарный диабет, гипоменструальный синдром) и хронического алкоголизма, СЖ увеличены, гиперэхогенны с плохой визуализацией глубокой части ОУСЖ. При этом СЖ не содержат гипоехогенных очагов и не имеют усиленного кровотока [48].

Таким образом, гетерогенность паренхимы СЖ, наличие в них гипоехогенных очагов – признаки, отличающие СЖ при БШ от желез пациентов с идиопатическим сухим синдромом.

Однако данный ультразвуковой признак не позволяет отличить хронический сиаладенит при БШ от других сиаладенитов, перечисленных выше.

Заключение

Результаты УЗИ СЖ во многих случаях не являются специфическими, поскольку некоторые заболевания имеют схожую сономорфологию, что требует проведения расширенного диагностического поиска, в том числе в ряде случаев с применением биопсии СЖ. Использование гетерогенности паренхимы при УЗИ как единственного критерия для оценки поражения СЖ может привести к гипердиагностике БШ. Поэтому характерные ультразвуковые изменения – важный признак БШ, но только в комбинации с другими диагностическими критериями. Вместе с тем проведение УЗИ СЖ в динамике на фоне терапии является перспективным методом для выявления обратимости их поражения при БШ.

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

- Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clin Epidemiol.* 2014;6:247-55. doi: 10.2147/CLEP.S47399
- Barbosa EC, Corrêa Lindoso JB, Conde NC, Souza Passos LF, Euzébio Ribeiro SL, Câmara J, et al. Oral manifestations and histopathology of minor salivary gland from patients with Sjögren's Syndrome and its diagnosis in a public health system. *Rev Bras Odontol.* 2016;73(4):297-304. doi: 10.18363/rbo.v73n4.p.297
- Napenas J. Oral manifestation of systemic diseases. *Dermatol Clin.* 2020;38(4):495-505. doi: 10.1016/j.det.2020.05.010
- Сафонова ТН, Васильев ВИ, Лихванцева ВГ. Синдром Шегрена: Руководство для врачей. М.: Издательство Московского университета;2013:600. [Safonova TN, Vasilyev VI, Lihvantseva VG. Sjogren's syndrome: Guideline for Physicians. Moscow: Moscow University Press;2013:600 (In Russ.)].
- Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 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
- Bradus RJ, Hybarger P, Gooding GW. Parotid gland: US findings in Sjögren syndrome. Work in progress. *Radiology.* 1988;169:749-751. doi: 10.1148/radiology.169.3.3055038
- Kawamura H, Taniguchi N, Itoh K, Kano S. Salivary gland echography in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1990;33(4):505-510. doi: 10.1002/art.1780330407
- Bialek EJ. US of the major salivary glands: anatomy and spatial relationships, pathologic conditions, and pitfalls. *Radiographics.* 2006;26(3):745-763. doi: 10.1148/rg.263055024
- Zengel P, Schrotzlmair F, Reichel C, Paprottka P, Clevert DA. Sonography: The leading diagnostic tool for diseases of the salivary glands. *Semin Ultrasound CT MRI.* 2013;34:196-203. doi: 10.1053/j.sult.2012.11.012
- Saied F, Włodkowska-Korytkowska M, Maślińska M, Kwiatkowska B, Kunisz W, Smorawińska P, et al. The usefulness

- of ultrasound in the diagnostics of Sjögren's syndrome. *J Ultrasonography*. 2013;13:202-211. doi: 10.15557/JoU.2013.0020
11. Васильев ВИ, Гайдук ИВ, Пальшина СГ, Городецкий ВР, Сокол ЕВ, Родионова ЕБ, и др. Первичные онкогематологические заболевания, дебютирующие с поражения больших слюнных желез в ревматологической практике. *Современная ревматология*. 2019;13(1):44-51. [Vasilyev VI, Gaiduk IV, Palshina SG, Gorodetsky VR, Sokol EV, Rodionova EB, et al. Primary hematologic malignancies with the onset of involvement of the major salivary glands in rheumatologic practice. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):44-51 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-44-51
 12. Wernicke D, Hess H, Gromnica-Ihle E, Krause A, Schmidt WA. Ultrasonography of salivary glands – a highly specific imaging procedure for diagnosis of Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 2008;35:285-293.
 13. Milic VD, Petrovic RR, Boricic IV, Radunovic GL, Pejnovic NN, Soldatovic I, et al. Major salivary gland sonography in Sjögren's syndrome: Diagnostic value of a novel ultrasonography score (0–12) for parenchymal inhomogeneity. *Scand J Rheumatol*. 2010;39:160-166. doi: 10.3109/03009740903270623
 14. De Vita S, Lorenzon G, Rossi G, Sabella M, Fossaluzza V. Salivary gland echography in primary and secondary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1992;10:351-356.
 15. Nocturne G, Virone A, Ng W-F, Le Guern V, Hachulla E, Cornec D, et al. Rheumatoid factor and disease activity are independent predictors of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:977-985. doi: 10.1002/art.39518
 16. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, Theander E, Bootsma H, Tzioufas A, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): A user guide. *RMD Open*. 2015;1:e000022. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000022
 17. Marteau P, Cornec D, Gouillou M, Jousse-Joulin S, Guellec D, Costa S, et al. Assessment of major salivary gland size in primary Sjögren's syndrome: Comparison between clinical examination and ultrasonography. *Joint Bone Spine*. 2019;86:627-632. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.01.025
 18. Salaffi F, Carotti M, Iagnocco A, Luccioli F, Ramonda R, Sabatini E, et al. Ultrasonography of salivary glands in primary Sjögren's syndrome: A comparison with contrast sialography and scintigraphy. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:1244. doi: 10.1093/rheumatology/ken222
 19. Takagi Y, Kimura Y, Nakamura H, Sasaki M, Eguchi K, Nakamura T. Salivary gland ultrasonography: can it be an alternative to sialography as an imaging modality for Sjögren's syndrome? *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1321-1324. doi: 10.1136/ard.2009.123836
 20. Obinata K, Sato T, Ohmori K, Shindo M, Nakamura M. A comparison of diagnostic tools for Sjögren syndrome, with emphasis on sialography, histopathology, and ultrasonography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010;109:129-134. doi: 10.1016/j.tripleo.2009.08.033
 21. Chikui T, Shimizu M, Kawazu T, Okamura K, Shiraishi T, Yoshiura K. A quantitative analysis of sonographic images of the salivary gland: A comparison between sonographic and sialographic findings. *Ultrasound Med Biol*. 2009;35:1257-1264. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2009.03.005
 22. Luciano N, Baldini C, Tarantini G, Ferro F, Sernissi F, Varanini V, et al. Ultrasonography of major salivary glands: A highly specific tool for distinguishing primary Sjögren's syndrome from undifferentiated connective tissue diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:2198-2204. doi: 10.1093/rheumatology/kev253
 23. Milic V, Petrovic R, Boricic I, Radunovic G, Marinkovic-Eric J, Jeremic P, et al. Ultrasonography of major salivary glands could be an alternative tool to sialoscintigraphy in the American-European classification criteria for primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:1081-1085. doi: 10.1093/rheumatology/ker431
 24. Cornec D, Jousse-Joulin S, Pers JO, Marhadour T, Cochener B, Boisramé-Gastrin S, et al. Contribution of salivary gland ultrasonography to the diagnosis of Sjögren's syndrome: Toward new diagnostic criteria? *Arthritis Rheum*. 2013;65:216-225. doi: 10.1002/art.37698
 25. Cornec D, Jousse-Joulin S, Marhadour T, Pers JO, Boisramé-Gastrin S, Renaudineau Y, et al. Salivary gland ultrasonography improves the diagnostic performance of the 2012 American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:1604-1607. doi: 10.1093/rheumatology/keu037
 26. Theander E, Mandl T. Primary Sjögren's syndrome: Diagnostic and prognostic value of salivary gland ultrasonography using a simplified scoring system. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:1102-1107. doi: 10.1002/acr.22264
 27. Baldini C, Luciano N, Tarantini G, Pascale R, Sernissi F, Mosca M, et al. Salivary gland ultrasonography: A highly specific tool for the early diagnosis of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:146. doi: 10.1186/s13075-015-0657-7
 28. Chikui T, Yonetsu K, Izumi M, Eguchi K, Nakamura T. Abnormal blood flow to the submandibular glands of patients with Sjögren's syndrome: Doppler waveform analysis. *J Rheumatol*. 2000;27:1222-1228.
 29. Martinoli C, Derchi LE, Solbiati L, Rizzato G, Silvestri E, Giannoni M. Color Doppler sonography of salivary glands. *Am J Roentgenol*. 1994;163:933-941. doi: 10.2214/ajr.163.4.8092039
 30. Ralls PW, Mayekawa DS, Lee KP, Colletti PM, Radin DR, Boswell WD, et al. Color flow Doppler sonography in Graves disease: "thyroid inferno". *Am J Roentgenol*. 1988;150:781-784. doi: 10.2214/ajr.150.4.781
 31. Lee KA, Lee SH, Kim HR. Diagnostic and predictive evaluation using salivary gland ultrasonography in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(Suppl 112):165-172.
 32. Carotti M, Salaffi F, Manganelli P, Argalia G. Ultrasonography and colour doppler sonography of salivary glands in primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2001;20:213-219. doi: 10.21037/gc.2019.05.03
 33. Shimizu M, Okamura K, Yoshiura K, Ohyama Y, Nakamura S. Sonographic diagnosis of Sjögren syndrome: evaluation of parotid gland vascularity as a diagnostic tool. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;106:587-594. doi: 10.1016/j.tripleo.2007.11.007
 34. Song GG, Lee YH. Diagnostic accuracies of sialography and salivary ultrasonography in Sjögren's syndrome patients: A meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:516-522.
 35. Delli K, Dijkstra PU, Stel AJ, Bootsma H, Vissink A, Spijkervet FK. Diagnostic properties of ultrasound of major salivary glands in Sjögren's syndrome: A meta-analysis. *Oral Dis*. 2015;21:792-800. doi: 10.1111/odi.12349
 36. Takagi Y, Sumi M, Nakamura H, Sato S, Kawakami A, Nakamura T. Salivary gland ultrasonography as a primary imaging tool for predicting efficacy of xerostomia treatment in patients with Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:237-245. doi: 10.1093/rheumatology/kev278
 37. El Miedany YM, Ahmed I, Mourad HG, Mehanna AN, Aty SA, Gamal HM, et al. Quantitative ultrasonography and magnetic resonance imaging of the parotid gland: Can they replace the histopathologic studies in patients with Sjögren's syndrome? *Joint Bone Spine*. 2004;71:29-38. doi: 10.1016/j.jbspin.2003.04.003
 38. Zhang X, Zhang S, He J, Hu F, Liu H, Li J, et al. Ultrasonographic evaluation of major salivary glands in primary Sjögren's syndrome: Comparison of two scoring systems. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:1680-1687. doi: 10.1093/rheumatology/kev103
 39. Gazeau P, Cornec D, Jousse-Joulin S. Time-course of ultrasound abnormalities of major salivary glands in suspected Sjögren's syndrome. *Joint Bone Spine*. 2018;85(2):227-232. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.02.007
 40. Lee KA, Lee SH, Kim HR. Ultrasonographic changes of major salivary glands in primary Sjögren's syndrome. *J Clin Med*. 2020;9:803-813. doi: 10.3390/jcm9030803

41. Hocevar A, Ambrozic A, Rozman B, Kveder T, Tomsic M. Ultrasonographic changes of major salivary glands in primary Sjogren's syndrome. Diagnostic value of a novel scoring system. *Rheumatology*. 2005;44:768-772. doi: 10.1093/rheumatology/keh588
42. Jousse-Joulin S, Devauchelle-Pensec V, Morvan J, Guias B, Pennec Y, Pers JO, et al. Ultrasound assessments of salivary glands in patients with primary Sjögren's syndrome treated with rituximab: Quantitative and Doppler wave analysis. *Biologics*. 2007;1:311-319.
43. Jousse-Joulin S, Devauchelle-Pensec V, Morvan J, Guias B, Pennec Y, Pers JO, et al. Brief report: ultrasonographic assessment of salivary gland response to rituximab in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:1623–1628. doi: 10.1002/art.39088
44. Fisher BA, Everett CC, Rout J, O'Dwyer JL, Emery P, Pitzalis C, et al. Effect of rituximab on a salivary gland ultrasound score in primary Sjogren's syndrome: Results of the TRACTISS randomised double-blind multicentre substudy. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:412-416. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212268
45. Jousse-Joulin S, Nowak E, Cornec D, Brown J, Carr A, Carotti M, et al. Salivary gland ultrasound abnormalities in primary Sjögren's syndrome: Consensual US-SG core items definition and reliability. *RMD Open*. 2017;3:e000364. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000364
46. Delli K, Arends S, van Nimwegen JF, Dijkstra PU, Stel AJ, Spijkervet FKL, et al. Ultrasound of the major salivary glands is a reliable imaging technique in patients with clinically suspected primary Sjogren's syndrome. *Ultraschall Med*. 2018;39(3):328-333. doi: 10.1055/s-0043-104631
47. Торгашина АВ. Дифференциальная диагностика бактериального сиалоаденита в практике ревматолога: описание клинического случая. *Современная ревматология*. 2019;13(1):86-90. [Torgashina AV. Differential diagnosis of bacterial sialadenitis in a rheumatologist's practice: a case report. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):86-90 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-86-90
48. Razek AAK, Mukherji S. Imaging of sialadenitis. *Neuroradiol J*. 2017;30(3):205-215. doi: 10.1177/1971400916682752

Торгашина АВ. <https://orcid.org/0000-0001-8099-2107>

Клиническая эффективность биологически активной добавки Картилокс при остеоартрите

И.С. Дыдыкина¹, П.С. Коваленко¹, Л.В. Меньшикова²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 664049, Российская Федерация, Иркутск, Юбилейный, 100

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

²Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education 664049, Russian Federation, Irkutsk, Yubileyniy, 100

Контакты: Дыдыкина Ирина Степановна, dydykina_is@mail.ru

Contacts: Irina Dydykina, dydykina_is@mail.ru

Поступила 10.06.2021
Принята 15.08.2021

В работе обсуждаются результаты и обосновывается эффективность фармакотерапии остеоартрита коленных суставов с помощью биологически активной добавки Картилокс, включающей пять активных веществ (коллагеновый пептид II типа, экстракт Босвеллии пильчатой, куркуминоиды, пиперин и гиалуроновую кислоту).

Ключевые слова: остеоартрит, биологически активные добавки, картилокс, куркумин, пиперин, босвеллия
Для цитирования: Дыдыкина ИС, Коваленко ПС, Меньшикова ЛВ. Клиническая эффективность биологически активной добавки Картилокс при остеоартрите. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):450–454.

CLINICAL EFFICACY OF DIETARY SUPPLEMENT CARTILOX IN OSTEOARTHRITIS

Irina S. Dydykina¹, Polina S. Kovalenko¹, Larisa V. Menshikova²

The paper discusses the results and substantiates the effectiveness of pharmacotherapy for osteoarthritis of the knee joints using a dietary supplement Cartilox, which includes five active substances (type II collagen peptide, *Boswellia serrata* extract, curcuminoids, piperine and hyaluronic acid).

Key words: osteoarthritis, dietary supplements, kartylox, curcumin, piperine, Boswellia

For citation: Dydykina IS, Kovalenko PS, Menshikova LV. Clinical efficacy of dietary supplement Cartilox in osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):450–454 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2021-450-454

Одним из заболеваний старения с растущей распространенностью является остеоартрит (ОА), однако прогнозируется увеличение заболеваемости ОА среди лиц более молодого возраста. Болезнь начинается как нарушение метаболизма тканей сустава с последующими анатомическими и/или физиологическими расстройствами. ОА характеризуется воспалением, синовитом, деградацией хряща, нарушением ремоделирования кости, формированием остеофитов и снижением функции пораженного сустава [1]. Основными клиническими проявлениями ОА являются боль, непродолжительная скованность, снижение функции пораженного сустава с ограничением самообслуживания пациента. Лечение ОА – преимущественно симптоматическое и направлено на уменьшение интенсивности боли. Для этого применяются простые анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В случае высокого риска тромбоземболических осложнений, при хронической болезни почек, при язве желудка или желудочно-кишечных кровотечениях в анамнезе применение НПВП ограничено или противопоказано. Безопасной альтернативой или дополнением к НПВП служат рецептурные препараты или пищевые добавки хондроитина и глюкозамина сульфата или гидрохлорида, которые включены в европейские и российские клинические рекомендации по лечению ОА как симптоматические лекарственные средства замедленного действия (SYSADOA, symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis) [2, 3].

Биологически активные добавки (БАД) представляют собой «композиции

натуральных или идентичных натуральным биологически активных веществ, предназначенных для непосредственного приема с пищей или введения в состав пищевых продуктов с целью обогащения рациона отдельными пищевыми БАД из растительного, животного или минерального сырья, а также химическими или биологическими активными веществами и их комплексами» [4]. Особенности состава и физиологического действия БАД, способов получения и формы производства лежат в основе различных классификаций БАД. БАД занимают промежуточное место между лекарственными средствами (фармакологией) и продуктами питания (диетологией), служат дополнительным источником пищевых и биологически активных веществ для оптимизации обмена, профилактики и снижения риска заболеваний, нормализации и/или улучшения функционального состояния органов и систем, микрофлоры желудочно-кишечного тракта и др. Эффективное лечение ОА предполагает изменение образа жизни, характера питания, снижение индекса массы тела. БАД широко используются в качестве SYSADOA при лечении ОА [5].

Перспективным направлением терапии ОА являются БАД, в состав которых включен коллаген II типа, основной структурный компонент межклеточного матрикса хряща, количество которого уменьшается на фоне болезни [6]. Напомним, что хрящ является специализированной аваскулярной и неиннервируемой тканью, состоящей из хондроцитов (клеток мезенхимального происхождения) и синтезируемых ими компонентов экстрацеллюлярного матрикса

(коллагены, протеогликаны, неколлагеновые белки). Хондроциты обеспечивают синтез и регенерацию поврежденного хряща. Форма, количество и синтетическая активность хондроцитов варьируют в зависимости от активируемых сигнальных каскадов: Wnt- β -катенина (wingless type β -катенина), трансформирующего ростового фактора β (TGF- β), фактора роста фибробластов (FGF), костного морфогенетического протеина (BMP) и др. [7]. Коллагеновые волокна представлены преимущественно II, IX и XI типами коллагена, которые формируют в матриксе полимерные сети за счет образования прочных ковалентных межмолекулярных связей. Коллагеновые волокна обеспечивают прочность и способность хряща к растяжению. Синтез коллагена осуществляется фибробластами, включает несколько стадий реакций, среди которых гидроксигирование играет основную роль в созревании коллагена, и катализируются специфическими ферментами. Так, образование 4-гидроксипролина (входит в состав коллагена) катализируется пролингидроксилазой, в активный центр которой входит железо. Фермент активен в том случае, если железо находится в двухвалентной форме, что обеспечивается аскорбиновой кислотой (витамином С). Дефицит аскорбиновой кислоты нарушает процесс гидроксигирования, что влияет на дальнейшие стадии синтеза коллагена. В результате синтезируется аномальный (более «рыхлый») коллаген. Более 90% коллагена хрящевого матрикса у взрослых людей представлено коллагеном II типа, который синтезируется как спиралевидная белковая молекула, состоящая из трех идентичных альфа-цепей. Альфа-цепи кодируются геном *COL2A1*, при альтернативном сплайсинге образуются различные изоформы коллагена II типа. Установлено, что в здоровой хрящевой ткани синтез коллагена II типа отсутствует, в то время как у пациентов с ОА может обнаруживаться экспрессия проколлагена II типа, наиболее выраженная в средней и глубокой зонах хряща. Мутации гена *COL2A1* ассоциируются с ранними формами ОА [8]. Сложная структура коллагена устойчива к действию протеолитических ферментов, за исключением специфичных матриксных металлопротеиназ [9]. Важную роль в развитии ОА отводят коллагеназам – ферментам, которые синтезируются хондроцитами и разрезают волокна коллагена II типа на фрагменты по 3/4 и 1/4 от общей длины. Именно деградация и уменьшение количества коллагена II типа ассоциируются с ОА. Продукт деградации коллагена II типа, такой как С-телопептид коллагена II типа (СТХ-II), является одним из важнейших маркеров деструкции хряща. Коллаген II типа является внеклеточной сигнальной молекулой, которая регулирует пролиферацию, метаболизм, дифференцировку хондроцитов.

Для профилактики и лечения ОА применяется как денатурированный (или гидролизированный) коллагеновый пептид II типа, расщепленный до полипептидов, так и неденатурированный (нативный) коллаген (фибрилярный белок). Неденатурированный коллаген характеризуется высокой молекулярной массой (300 кДа), в то время как молекулярная масса гидролизата коллагена низкая и составляет от 2 до 9 кДа. Его полипептиды легко всасываются, обладают анаболическим эффектом, ускоряют биосинтез коллагена и увеличивают синтез внеклеточного матрикса хондроцитами [10, 11], улучшают минерализацию костей за счет дифференциации и пролиферации остеобластов. По данным экспериментальных исследований, пептиды коллагена накапливаются в хряще

после перорального введения, усиливают синтез коллагена и протеогликанов в хондроцитах, секрецию гиалуроновой кислоты в синовиальных фибробластах и, таким образом, могут активно влиять на смещение баланса в сторону обновления хряща при ОА. Применение неденатурированного коллагена после воздействия повреждающего фактора приводит к сохранению целостности губчатого вещества кости, повышает способность выдерживать весовую нагрузку у крыс и уменьшает формирование остеофитов, разрушение хряща [12]. Назначение неденатурированного коллагена II типа крысам статистически значительно снизило показатель хрящевой деструкции СТХ-II в плазме и моче, способствовало повышению порога болевой чувствительности [13].

Данные систематического обзора литературы указывают на то, что производные коллагена хорошо переносятся, и их применение не связано с возникновением существенных проблем, связанных с безопасностью [14]. В открытом исследовании было показано, что при ОА коленного сустава пептид коллагена II типа более эффективен, чем глюкозамин сульфат, в отношении снижения боли по визуальной-аналоговой шкале и индекса WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis Index), обладает лучшим профилем безопасности [15]. В многоцентровом двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании сравнивали эффективность неденатурированного коллагена II типа в дозе 40 мг, плацебо и комбинацию гликозамина хлорида (1500 мг/сут.) и хондроитина сульфата (1200 мг/сут.). У больных, получавших неденатурированный коллаген II типа, наблюдалось статистически значимое снижение значений индекса WOMAC по сравнению с плацебо ($p=0,002$) и комбинацией хондроитина сульфата и гликозамина ($p=0,04$). Прием неденатурированного коллагена II типа сопровождался статистически значимым уменьшением боли ($p=0,0003$ по сравнению с плацебо; $p=0,016$ по сравнению с комбинацией хондроитина и гликозамина) и скованности ($p=0,004$ по сравнению с плацебо; $p=0,044$ по сравнению с комбинацией хондроитина и гликозамина), улучшением двигательной функции ($p=0,007$ по сравнению с плацебо). Безопасность терапии в группах была сопоставима [16]. По результатам проведенных исследований FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) зарегистрировало коллаген II типа как пищевую добавку для применения с целью профилактики и лечения ОА коленных суставов.

В Российской Федерации зарегистрирован БАД, содержащий неденатурированный коллаген II типа (Сустафлекс), и препарат Картилокс (БАД), содержащий уникальную комбинацию из пептидов коллагена II типа, куркумина, экстракта Босвеллии пальчатой (*Boswellia serrata*; ацетил-11-кето- β -босвеллиевая кислота (30% АКВА)), гиалуроната натрия, сукралозы, экстракта черного перца. Включение в состав Картилокса нескольких ингредиентов неслучайно: каждый из них обеспечивает синергичное действие и дополняет друг друга. Так, 30% АКВА является основным компонентом экстракта босвеллии пальчатой (*Boswellia serrata*), произрастающей в Индии (индийское ладанное дерево) и в других странах, и содержит терпеновые β -босвеллиевые кислоты, обладающие низкой токсичностью и выраженной противовоспалительной активностью. Противовоспалительный эффект смолы босвеллии пальчатой обусловлен

ингибированием синтеза лейкотриенов и 5-липоксигеназы, а также эластазы лейкоцитов человека, которая принимает участие в гидролизировании коллагена IV типа и эластина внеклеточного матрикса. Босвеллия используется в традиционной индийской медицине в качестве противовоспалительного средства как альтернатива НПВП при лечении воспалительных заболеваний мышц и суставов, в том числе при ОА [17]. Препарат босвеллии (содержит 30% АКВА) предотвращает разрушение хрящевого матрикса и гибель хондроцитов, ингибирует активацию NF- κ B в хондроцитах при ОА, повышает выработку гликозаминогликанов, подавляет активность ферментов синтазы оксида азота, матриксной металлопротеиназы (ММП), ММП-13 и продукцию оксида азота (NO) в стимулированных ИЛ-1 β хондроцитах. Коллагеновый пептид II типа ускоряет биосинтез коллагена, тогда как 30% АКВА предотвращает разрушение хрящевого матрикса.

Роль гиалуроната натрия (натриевая соль гиалуроновой кислоты) в тканях организма (синовиальная или внутрисуставная жидкость, внутриглазные жидкости, жидкость межклеточных пространств) хорошо известна. Гиалуронат натрия образует вязкоупругий эластичный водный раствор, упругость которого помогает поглощать механические нагрузки (смазка и амортизация ударной нагрузки на суставы и органы), обеспечивает защитный буфер для тканей и местный транспорт биологически активных веществ и пептидов к очагам воспаления, подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов [18], с успехом применяется для лечения ОА [19].

В последние годы большое внимание при лечении ОА уделяется куркуме. Куркума (известная как куркумин или турмерик) является активным компонентом, который получают из корневища растения турмерик (*Curcuma longa* или *Curcuma domestica*) рода многолетних травянистых растений из семейства имбирных [20]. В медицине куркуму используют при различных заболеваниях суставов, желудочно-кишечных и респираторных заболеваниях, при инфекции и даже при онкологических заболеваниях [21–25]. Имеются данные, указывающие на то, что куркума обладает противовоспалительной активностью, блокирует активность коллагеназы, эластазы, гиалуронидазы, разрушающих ткани суставов, и обладает антитромботическим, антиоксидантным, гипогликемическим, нейропротективным и антимикробным действиями [26–30]. Предполагается, что противовоспалительное действие куркумина является следствием ингибирования провоспалительных сигнальных путей простагландинов, лейкотриенов

и циклооксигеназы-2 [27]. Одним из основных ограничений, связанных с применением куркумина, является его очень низкая биодоступность [31]. Было разработано несколько вариантов состава препаратов с использованием различных способов увеличения биодоступности куркумина при приеме внутрь, таких как инкапсуляция с использованием наноэмульсий, инкапсуляция с использованием полилакто-ко-гликолевой кислоты, инкапсуляция с использованием липосом, инкапсуляция с использованием циклодекстрина и применение куркумина в форме наночастиц в сочетании с пиперином (*Piper nigrum*, или черный перец). Есть данные о том, что пиперин повышает биодоступность куркуминоидов (95%) в 2000 раз, улучшает всасывание других биологически активных веществ в кишечнике [32]. Биологическое влияние пиперина осуществляется благодаря летучим соединениям олеорезинов и алкалоидов, таких как пиперин и капсаицин, обладающих антиоксидативной и противовоспалительной активностью. Имеются многочисленные данные о высокой эффективности куркумина при ОА коленного сустава [33–42]. При сравнении с активным контролем препараты, содержащие куркуму, были сходны с НПВП и с глюкозаминном в отношении уменьшения боли и нормализации функции суставов [43]. Основными ограничениями исследований были малый размер выборки [42–45], поэтому требуется проведение дополнительных хорошо организованных исследований для получения объективной оценки эффективности терапии [46].

Картилокс – уникальный препарат, включающий пять биологически активных веществ: коллагеновый пептид II типа, 30% АКВА, куркуминоиды 95%, пиперин и гиалуроновую кислоту, – обладает противовоспалительным, антикатаболическим и антипролиферативным действиями и может рассматриваться как дополнение к НПВП, хондроитина сульфату, глюкозамину (сульфат или гидрохлорид) и их комбинации при ОА.

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

- Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, Conaghan PG, Cooper C, Goldring MB, et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16072. doi: 10.1038/nrdp.2016.72
- Bruyère O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
- Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Nasonov EL (ed.). *Rheumatology. Russian clinical guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (In Russ.)].
- МУК 2.3.2.721-98.2.3.2. Пищевые продукты и пищевые добавки. Определение безопасности и эффективности биологически активных добавок к пище: методические указания. 1998. [MUK 2.3.2.721-98.2.3.2. *Food products and food additives. Determination of the safety and effectiveness of biologically active food additives: Guidelines*. 1998 (In Russ.)].
- Позняковский ВМ, Суханов БП. Биологически активные добавки в современной нутрициологии. *Техника и технология пищевых производств*. 2009;(2):44–49. [Poznyakovskiy VM, Sukhanov BP. *Dietary supplements in modern nutritional science. Food Processing: Techniques and Technology*. 2009;(2):44–49 (In Russ.)].
- Eyre D. Collagen of articular cartilage. *Arthritis Res*. 2002;4(1):30–35. doi: 10.1186/ar380

7. Xia B, Di Chen, Zhang J, Hu S, Jin H, Tong P. Osteoarthritis pathogenesis: A review of molecular mechanisms. *Calcif Tissue Int*. 2014;95(6):495-505. doi: 10.1007/s00223-014-9917-9
8. Kuivaniemi H, Tromp G, Prockop DJ. Mutations in collagen genes: causes of rare and some common diseases in humans. *FASEB J*. 1991;5(7):2052-2060. doi: 10.1096/fasebj.5.7.2010058
9. Mehana EE, Khafaga AF, El-Blehi SS. The role of matrix metalloproteinases in osteoarthritis pathogenesis: An updated review. *Life Sci*. 2019;234:116786. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116786
10. García-Coronado JM, Martínez-Olvera L, Elizondo-Omaña RE, Acosta-Olivo CA, Vilchez-Cavazos F, Simental-Mendía LE, et al. Effect of collagen supplementation on osteoarthritis symptoms: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Int Orthop*. 2019;43(3):531-538. doi: 10.1007/s00264-018-4211-5
11. Aghamohammadi D, Dolatkah N, Bakhtiari F, Eslamian F, Hashemian M. Nutraceutical supplements in management of pain and disability in osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Sci Rep*. 2020;10(1):20892. doi: 10.1038/s41598-020-78075-x
12. Bagi CM, Berryman ER, Teo S, Lane NE. Oral administration of undenatured native chicken type II collagen (UC-II) diminished deterioration of articular cartilage in a rat model of osteoarthritis (OA). *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25(12):2080-2090. doi: 10.1016/j.joca.2017.08.013
13. Di Cesare Mannelli L, Micheli L, Zanardelli M, Ghelardini C. Low dose native type II collagen prevents pain in a rat osteoarthritis model. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:228. doi: 10.1186/1471-2474-14-228
14. Van Vijven JP, Luijsterburg PA, Verhagen AP, van Osch GJ, Kloppenburg M, Bierma-Zeinstra SM. Symptomatic and chondroprotective treatment with collagen derivatives in osteoarthritis: A systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(8):809-821. doi: 10.1016/j.joca.2012.04.008
15. Trě T, Bohmová J. Efficacy and tolerance of enzymatic hydrolysed collagen (EHC) vs. glucosamine sulphate (GS) in the treatment of knee osteoarthritis (KOA). *Int Orthop*. 2011;35(3):341-348. doi: 10.1007/s00264-010-1010-z
16. Lugo JP, Saiyed ZM, Lane NE. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr J*. 2016;15:14. doi: 10.1186/s12937-016-0130-8
17. Sengupta K, Alluri KV, Satish AR, Mishra S, Golakoti T, Sarma KV, et al. A double blind, randomized, placebo controlled study of the efficacy and safety of 5-Loxin for treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(4):R85. doi: 10.1186/ar2461
18. Gupta RC, Lall R, Srivastava A, Sinha A. Hyaluronic acid: Molecular mechanisms and therapeutic trajectory. *Front Vet Sci*. 2019;6:192. doi: 10.3389/fvets.2019.00192
19. Tashiro T, Seino S, Sato T, Matsuoka R, Masuda Y, Fukui N. Oral administration of polymer hyaluronic acid alleviates symptoms of knee osteoarthritis: A double-blind, placebo-controlled study over a 12-month period. *Sci World J*. 2012;2012:167928. doi: 10.1100/2012/167928
20. Nelson KM, Dahlin JL, Bisson J, Graham J, Pauli GF, Walters MA. The essential medicinal chemistry of curcumin. *J Med Chem*. 2017;60(5):1620-1637. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b00975
21. Kocaadam B, Şanlıer N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(13):2889-2895. doi: 10.1080/10408398.2015.1077195
22. Rahmani AH, Alsahli MA, Aly SM, Khan MA, Aldebasi YH. Role of curcumin in disease prevention and treatment. *Adv Biomed Res*. 2018;7:38. doi: 10.4103/abr.abr_147_16
23. Giordano A, Tommonaro G. Curcumin and cancer. *Nutrients*. 2019;11(10):2376. doi: 10.3390/nu1102376
24. Kotha RR, Luthria DL. Curcumin: Biological, pharmaceutical, nutraceutical, and analytical aspects. *Molecules*. 2019;24(16):2930. doi: 10.3390/molecules24162930
25. Kunnumakkara AB, Bordoloi D, Padmavathi G, Monisha J, Roy NK, Prasad S, et al. Curcumin, the golden nutraceutical: Multitargeting for multiple chronic diseases. *Br J Pharmacol*. 2017;174(11):1325-1348. doi: 10.1111/bph.13621
26. Pagano E, Romano B, Izzo AA, Borrelli F. The clinical efficacy of curcumin-containing nutraceuticals: An overview of systematic reviews. *Pharmacol Res*. 2018;134:79-91. doi: 10.1016/j.phrs.2018.06.007
27. He Y, Yue Y, Zheng X, Zhang K, Chen S, Du Z. Curcumin, inflammation, and chronic diseases: How are they linked? *Molecules*. 2015;20(5):9183-9213. doi: 10.3390/molecules20059183
28. Chin KY. The spice for joint inflammation: anti-inflammatory role of curcumin in treating osteoarthritis. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:3029-3042. doi: 10.2147/DDDT.S117432
29. Bielak-Zmijewska A, Grabowska W, Ciolko A, Bojko A, Mosieniak G, Bijoch Ł, et al. The role of curcumin in the modulation of ageing. *Int J Mol Sci*. 2019;20(5):1239. doi: 10.3390/ijms20051239
30. Xu XY, Meng X, Li S, Gan RY, Li Y, Li HB. Bioactivity, health benefits, and related molecular mechanisms of curcumin: Current progress, challenges, and perspectives. *Nutrients*. 2018;10(10):1553. doi: 10.3390/nu10101553
31. Kunnumakkara AB, Harsha C, Banik K, Vikkurthi R, Sailo BL, Bordoloi D, et al. Is curcumin bioavailability a problem in humans: Lessons from clinical trials. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15(9):705-733. doi: 10.1080/17425255.2019.1650914
32. Shoba G, Joy D, Joseph T, Majeed M, Rajendran R, Srinivas PS. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med*. 1998;64(4):353-356. doi: 10.1055/s-2006-957450
33. Madhu K, Chanda K, Saji MJ. Safety and efficacy of *Curcuma longa* extract in the treatment of painful knee osteoarthritis: A randomized placebo-controlled trial. *Inflammopharmacology*. 2013;21(2):129-136. doi: 10.1007/s10787-012-0163-3
34. Panahi Y, Rahimnia AR, Sharafi M, Alishiri G, Saburi A, Sahebkar A. Curcuminoid treatment for knee osteoarthritis: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Phytother Res*. 2014;28(11):1625-1631. doi: 10.1002/ptr.5174
35. Nakagawa Y, Mukai S, Yamada S, Matsuoka M, Tarumi E, Hashimoto T, et al. Short-term effects of highly-bioavailable curcumin for treating knee osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled prospective study. *J Orthop Sci*. 2014;19(6):933-939. doi: 10.1007/s00776-014-0633-0
36. Haroyan A, Mukuchyan V, Mkrtchyan N, Minasyan N, Gasparyan S, Sargsyan A, et al. Efficacy and safety of curcumin and its combination with boswellic acid in osteoarthritis: A comparative, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Complement Altern Med*. 2018;18(1):7. doi: 10.1186/s12906-017-2062-z
37. Kimmatkar N, Thawani V, Hingorani L, Khiyani R. Efficacy and tolerability of *Boswellia serrata* extract in treatment of osteoarthritis of knee – A randomized double blind placebo controlled trial. *Phytomedicine*. 2003;10(1):3-7. doi: 10.1078/094471103321648593
38. Sengupta K, Alluri KV, Satish AR, Mishra S, Golakoti T, Sarma KV, et al. A double blind, randomized, placebo controlled study of the efficacy and safety of 5-loxin for treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(4):R85. doi: 10.1186/ar2461
39. Sengupta K, Krishnaraju AV, Vishal AA, Mishra A, Trimurtulu G, Sarma KV, et al. Comparative efficacy and tolerability of 5-loxin and aflapin against osteoarthritis of the knee: A double blind, randomized, placebo controlled clinical study. *Int J Med Sci*. 2010;7(6):366-377. doi: 10.7150/ijms.7.366
40. Vishal AA, Mishra A, Raychaudhuri SP. A double blind, randomized, placebo controlled clinical study evaluates the early efficacy of aflapin in subjects with osteoarthritis of knee. *Int J Med Sci*. 2011;8(7):615-622. doi: 10.7150/ijms.8.615

41. Kuptniratsaikul V, Thanakhumtorn S, Chinswangwatanakul P, Wattanamongkonsil L, Thamlikitkul V. Efficacy and safety of *Curcuma domestica* extracts in patients with knee osteoarthritis. *J Altern Complement Med.* 2009;15(8):891-897. doi: 10.1089/acm.2008.0186
42. Kuptniratsaikul V, Dajpratham P, Taechaarpornkul W, Buntragulpoontawee M, Lukkanapichonchut P, Chootip C, et al. Efficacy and safety of *Curcuma domestica* extracts compared with ibuprofen in patients with knee osteoarthritis: A multicenter study. *Clin Interv Aging.* 2014;9:451-458. doi: 10.2147/CIA.S58535
43. Bannuru RR, Osani MC, Al-Eid F, Wang C. Efficacy of curcumin and *Boswellia* for knee osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48(3):416-429. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.03.001
44. Perkins K, Sahy W, Beckett RD. Efficacy of curcuma for treatment of osteoarthritis. *J Evid Based Complementary Altern Med.* 2017;22(1):156-165. doi: 10.1177/2156587216636747
45. Chin KY. The spice for joint inflammation: anti-inflammatory role of curcumin in treating osteoarthritis. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:3029-3042. doi: 10.2147/DDDT.S117432
46. Shep D, Khanwelkar C, Gade P, Karad S. Safety and efficacy of curcumin versus diclofenac in knee osteoarthritis: A randomized open-label parallel-arm study. *Trials.* 2019;20(1):214. doi: 10.1186/s13063-019-3327-2

Дыдыкина А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>

Коваленко П.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6076-4374>

Меньшикова Л.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1525-2003>

Клинико-генетическая характеристика и результаты таргетной терапии у детей с TRAPS (по результатам клинического наблюдения)

Е.В. Анциферова^{1,2}, Т.В. Черкашина², Н.Г. Вольф², И.Ю. Науменко², Е.А. Аникина², Н.Г. Киселева^{1,2}, Н.Ю. Макаревская², Т.Е. Таранушенко^{1,2}, Л.Н. Анциферова², Е.Ю. Емельяничик¹

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России 660022, Российская Федерация, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1
² КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства» 660074, Российская Федерация, Красноярск, ул. Академика Киренского, д. 2а

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after professor Voyno-Yasenetsky 660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, Partisan Zheleznyak str., 1
² Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternity and Childhood Protection 660074, Russian Federation Krasnoyarsk, Academician Kirensky str., 2a

Контакты:

Contact:

Поступила 23.04.2020
Принята 02.07.2021

Сложность диагностики и прогнозирования течения периодического синдрома, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли, определяет важность изучения зависимости клинических проявлений от варианта генетической мутации, наличия генов-модификаторов. Наблюдались 5 детей с верифицированным диагнозом периодического синдрома, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли. Установлено, что дебют заболевания в большинстве случаев расценивается как ювенильный артрит с системным началом. Генетические варианты с заменой цистеиновых остатков ассоциированы с ранним началом и агрессивным течением, мутация с.362G>A p.R121Q – с эрозивным поражением осевого скелета. Описан случай благоприятного течения периодического синдрома, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли у сибсов с впервые выявленной мутацией. Отмечалось развитие urgentных осложнений TRAPS при отмене базисной терапии канакинумабом.

Ключевые слова: моногенные аутовоспалительные заболевания, TRAPS, дети, ИЛ-1, канакинумаб.

Благодарности: д.м.н. Салугиной Светлане Олеговне (ФГБНУ «НИИ Ревматологии им. В.А. Насоновой»), чл.-корр. РАН, д.м.н., профессору Алексеевой Екатерине Иосифовне (НЦЗД РАМН).

Для цитирования: Анциферова Е.В., Черкашина Т.В., Вольф Н.Г., Науменко И.Ю., Аникина Е.А., Киселева Н.Г., Макаревская Н.Ю., Таранушенко Т.Е., Анциферова Л.Н. Емельяничик Е.Ю. Клинико-генетическая характеристика и результаты таргетной терапии у детей с TRAPS (по результатам клинического наблюдения). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):455–462.

CLINICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS, TARGET THERAPY RESULTS IN CHILDREN WITH TRAPS SYNDROME (ON CLINICAL SURVEILLANCE DATA)

Ekaterina V. Antsiferova^{1,2}, Tatyana V. Cherkashina², Natalya G. Wolf², Inna Yu. Naumenko², Elena A. Anikina², Natalya G. Kiseleva^{1,2}, Natalya Yu. Makarevskaya², Tatyana E. Taranushenko¹, Lyudmila N. Antsiferova², Elena Yu. Emelyanchik¹

The complexity of diagnosing and predicting the course of TNF-receptor-associated periodic syndrome TRAPS determines the importance of studying the dependence of clinical manifestations on the variant of genetic mutation and the presence of modifier genes. We observed 5 children with an identified diagnosis of TRAPS. It was established that the disease onset in most cases is defined as a juvenile arthritis with systemic onset. Genetic variants with the replacement of cysteine residues are associated with an early debut and an aggressive course, the c.362G>A p.R121Q mutation is associated with an erosive damage to the spine. The case of a favorable course of TRAPS in siblings with a newly detected mutation is described. The development of urgent complications of TRAPS was revealed when basic therapy with canakinumab was canceled.

Keywords: monogenic autoinflammation diseases, TRAPS, children, IL-1, canakinumab

For citation: Antsiferova E.V., Cherkashina T.V., Wolf N.G., Naumenko I.Yu., Anikina E.A., Kiseleva N.G., Makarevskaya N.Yu., Taranushenko T.E., Antsiferova L.N. Emelyanchik E.Yu. Clinical and Genetic Characteristics, Target Therapy Results in Children with TRAPS Syndrome (on Clinical Surveillance Data). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):455–462 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-455-462

Наследственные периодические лихорадки, известные теперь как аутовоспалительные заболевания (АВЗ), – это группа болезней, отдельные представители которой были описаны еще в начале XIX века Уильямом Геберденом [1] и в 1908 г. – Т.С. Janeway и Н.О. Mosenthal [2].

В 1999 году, после выявления генетических мутаций, ассоциированных с наиболее распространенными представителями данной группы, Дэниэл Кастнер сформулировал концепцию АВЗ с целью разделения болезней, вызванных «адаптивной дерегуляцией в виде повышенной продукции аутоантител

или аутореактивных лимфоцитов», характерной для системной красной волчанки (СКВ) и ревматоидного артрита (РА) и заболеваний, не имеющих таких особенностей [3, 4]. В 2000–2001 гг. была открыта роль белкового комплекса – инфламмосомы NLRP3, который выполняет функцию внутриклеточного датчика микробного воспаления и обеспечивает молекулярное взаимодействие клеток, активируя продукцию провоспалительного интерлейкина (ИЛ) 1 с развитием периодических эпизодов лихорадки, поражением суставов, полиморфными высыпаниями, в тяжелых случаях – с абдоминальным синдромом, серозитами

и гуморальной активностью. Выявление роли ИЛ-1 открыло возможность патогенетического влияния на АВЗ, изменило их течение и клинические исходы [5]. За это время спектр АВЗ существенно расширился и продолжает пополняться, причем характерные для АВЗ общность клинических синдромов и полиморфизм проявлений значительно затрудняют дифференциальный диагноз и, следовательно, принятие решения о назначении таргетной терапии [6].

Новый этап в исследовании АВЗ, связанный с молекулярно-генетической идентификацией мутаций генов и сопоставлением полученной информации с клиническими проявлениями нозологий, насчитывает не более 20 лет. Трехуровневое экспертное исследование АВЗ позволило сформулировать классификационные критерии данной группы заболеваний, предназначенные для подтверждения диагноза [7]. Однако, по мнению самих авторов, данные критерии не являются диагностическими. Кроме того, значительные трудности иногда представляет интерпретация молекулярно-генетических данных, поскольку в различных этнических группах и популяциях отмечаются девиации и особенности клинико-генетических ассоциаций. Так, в работе Т. Noguchi показано, что у японских пациентов с TRAPS (TNF-рецептор-associated periodic syndrome — периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли (ФНО)) реже отмечаются абдоминальные боли и боли в грудной клетке, периорбитальный отек и другие глазные симптомы, чем у европеоидов [6]. Это делает актуальным анализ диагностических этапов, клинического дебюта и течения АВЗ у больных с верифицированными диагнозами, а также сопоставление клинических деталей с вариантами генетических мутаций.

TRAPS описан впервые в ирландской семье в 1982 г. и является классическим представителем группы моногенных аутовоспалительных заболеваний с предполагаемой распространенностью 1:1 000 000, с аутосомно-доминантным наследованием большинства вариантов [8]. К настоящему моменту выявлено более 150 мутаций гена TNFRSF1A, которые способствуют повышению экспрессии рецептора ФНО- α на поверхности клеточной мембраны, снижению связывания и отщепления рецептора (дефектный шеддинг), которое подтверждается внутриклеточным накоплением мутированных белков при снижении содержания растворимых форм рецептора [9–11]. Это приводит к повышению продукции ИЛ-6, ИЛ-1 и ФНО- α с развитием оксидативного стресса и комплекса характерных симптомов.

Отличается TRAPS от других АВЗ наличием периорбитального отека и фасциитов с выраженными миалгиями и болезненной эритемой, но без повышения уровня маркеров деструкции мышц [11–13]. В литературе обсуждается отчетливая корреляция мутаций с фенотипическими проявлениями TRAPS. Известно, что мутации с заменой цистеиновых остатков ассоциированы с более тяжелым течением и высоким риском формирования амилоидоза [14], тогда как мутации S59P и R92Q определяют более поздний дебют и относительно мягкое течение с минимальным риском поражения внутренних органов [15]. В зависимости от варианта генетической мутации, а также наличия ген-модификаторов TRAPS имеет значительную вариабельность клинических проявлений и прогноза, причем гетерогенность дебюта симптомов заболевания описана не только у больных с различными мутациями, но и у пациентов с наследственным TRAPS из одной семьи [16].

Изучение эффективности и безопасности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у пациентов с TRAPS показало, что применение ингибиторов ФНО- α может вызывать клиническое улучшение, однако эффективно у ограниченного числа больных [13, 17]. Более направленным терапевтическим действием обладают препараты, блокирующие ИЛ-1 [13, 18, 19], среди которых разрешенным для клинического использования в России является канакинумаб. Молекула канакинумаба — это рекомбинантная форма человеческого антагониста рецепторов ИЛ-1, который препятствует связыванию ИЛ-1 β с рецептором ФНО- α и предотвращает воспалительный ответ [18–21]. Данный препарат одобрен для лечения у взрослых, подростков и детей в возрасте старше 2 лет. По данным постмаркетинговых исследований, монотерапия канакинумабом приводит к устойчивому снижению активности заболевания, обеспечивает профилактику осложнений, вызывающих инвалидизацию больных и преждевременную смертность [18, 20, 21]. Однако, учитывая короткий этап использования препарата, а также вероятность иммуносупрессии и развития инфекций, мониторинг профиля безопасности и переносимости терапии у детей с TRAPS является актуальным.

Целью настоящей работы является анализ клинического дебюта и динамики у 5 детей с верифицированным диагнозом TRAPS в зависимости от выявленных генетических мутаций.

У всех пациентов для подтверждения диагноза проводилось молекулярно-генетическое исследование в ФГБУ «Медико-генетический научный центр», г. Москва. Трое из наблюдаемой группы были консультированы и наблюдаются в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой совместно с ведущим научным сотрудником, д.м.н. Салугиной Светланой Олеговной. Двое детей были проконсультированы чл.-корр. РАН, д.м.н., профессором Алексеевой Екатериной Иосифовной в НЦЗД РАН. Авторы выражают глубокую благодарность экспертам за помощь в подтверждении диагноза и выборе таргетной терапии. Фотографии демонстрируются с согласия официальных представителей наблюдаемых.

Мы представляем больных в хронологическом порядке по дате рождения (табл.).

В анализируемой группе все больные — европеоиды, у которых два и более поколения семей проживают в Сибири. Клинический дебют заболевания у девочек произошёл в возрасте от 1 до 15 месяцев, у мальчиков (родных братьев) первые эпизоды лихорадки появились значительно позже, в младшем школьном возрасте.

Первая пациентка имела самый ранний дебют в виде эпизодов лихорадки до 39,5–40 °С по 10 дней каждого месяца с высыпаниями на коже макулезного, кольцевидного характера, периорбитальной эритемой, конъюнктивитами, мышечными и суставными болями, иногда с гепатомегалией и болями в животе. Эта симптоматика сопровождалась увеличением СОЭ более 50 мм/час, повышением уровня С-реактивного белка (СРБ) до 10–30 норм, анемией 1–2 ст. За лихорадочный период потеря массы достигала 2 кг, и при нормализации температуры отмечался повышенный аппетит с восстановлением массы тела. С 6 мес. наблюдается в Красноярском краевом клиническом центре охраны материнства и детства (КККЦОМД), где были исключены инфекционные, аутоиммунные, лимфопролиферативные болезни, гемобластозы, болезнь Гоше.

Таблица. Клиническая характеристика пациентов с TRAPS

	1	2	3	4	5
Год рождения	2002	2007	2009	2011	2017
Пол	Девочка	Мальчик	Мальчик	Девочка	Девочка
Возраст дебюта	1 мес. (2002)	7 л. 8 мес. (2014)	8 л. 7 мес. (2018)	9 мес. (2012)	15 мес. (2018)
Eurofever/PRINTO*					
Лихорадка ≥ 7 дней	2	2	2	2	2
Лихорадка $\geq 5-6$ дней	–	–	–	–	–
Мигрирующая сыпь	1	–	–	1	1
Периорбитальный отек	1	–	–	–	–
Миалгии	1	–	–	–	1
Семейный анамнез	–	1 (болен брат)	1 (болен брат)	–	–
Отсутствие:					
афтозного стоматита	1	1	1	1	1
фаринготонзиллита	1	5	5	1	1
СУММА	7			5	6
Мутации	exon 3, с. 295 T>C p. C99Arg (описан в HGMD как патогенный)	exon 4, с.336_338delGGA: p.113delE (ранее не описан в HGMD)	exon 4, с.336_338delGGA: p.113delE (ранее не описан в HGMD)	с. 235 C>T p.T79 M (T50 M) (описан как благоприятный)	с.362G>A p.R121Q

Примечание: * Eurofever/PRINTO – клинические классификационные критерии, подтверждающие TRAPS [7] при количестве баллов ≥ 5 .

Пульс-терапия метилпреднизолоном с последующим пероральным приемом преднизолона 0,5 мг/кг/сут. купировала лихорадку, но не предотвращала новые эпизоды. С 2,5–3 лет добавились жалобы на мышечные боли и припухлость коленных суставов на фоне лихорадочных эпизодов. С 2005 по 2012 г. не наблюдалась ревматологом,



Рис. 1. Первый пациент. До назначения ГИБП. 2014 г.

но эпизоды лихорадки сохранялись. В 2012 г. (в возрасте 10 лет) повторное обращение. При осмотре отмечено гармоничное физическое развитие, документировано начало пубертатного периода, жалобы на лихорадку с появлением яркой «кружевной» макулопапулезной сыпи на лице, туловище, конечностях (2014 г., рис. 1), при осмотре выявлена тугоподвижность (неполное сгибание и разгибание) в локтевых, коленных, тазобедренных суставах.

В 2014 г. проведено молекулярно-генетическое исследование 2–4-го экзонов TNFRSF1, в экзоне 3 выявлена однонуклеотидная замена с295 T>C в гетерозиготном состоянии, которая приводит к замене аминокислоты в последовательности белка pCys99Arg, ассоциированная со злокачественной гипертермией и развитием амилоидоза почек. Ребенок был включен в Международный протокол по испытанию препарата Канакинумаб при АВЗ. Препарат вводился по 150 мг с интервалом 8 недель – после первой инъекции исчезли гипертермия, сыпь. С декабря 2015 г. кратность увеличена до 1 введения за 4 недели. Увеличение массы тела на фоне лечения ГИБП купировано с помощью диетотерапии.

В ноябре 2018 г. при задержке введения препарата из-за отсутствия поставок развился рецидив заболевания с гипертермией, обильными высыпаниями на коже, нарастающим абдоминальным синдромом. В декабре 2018 г. (через 2 недели от начала клинического ухудшения) проведено экстренное оперативное лечение по поводу перфорации поперечно-ободочной кишки, распространенного серозно-фибринозного перитонита, спаечной болезни брюшной полости; было выполнено ушивание перфорации кишки, биопсия большого сальника, ревизия, санация, дренирование брюшной полости. Одновременно определялась лейкомоидная реакция с появлением 1% бластных клеток, 1% миелоцитов, 1% метамиелоцитов в периферической крови, гемоглобин – 87 г/л, лейкоциты – 19×10^9 /л, доля нейтрофилов составила 80%, СРБ – 31 мг/дл (17 норм). При трепанобиопсии не выявлено патологии костного мозга, эпизод был расценен как рецидив TRAPS, введение

канакинумаба возобновлено после заживления послеоперационной раны в прежней дозе. В настоящее время терапию переносит удовлетворительно, достигнуто состояние клинико-лабораторной стабильности, девочка переводится во взрослую сеть [22].

Пациент 2, ребенок от первой беременности, до обращения наблюдался как здоровый ребенок, вакцинопрофилактика проведена по возрасту. Заболел в возрасте 7 лет 8 мес. (2014 г.), дебют с появления нерегулярных эпизодов повышения температуры тела до 37,8–39,5 °С в течение 10–14 дней. Они сопровождалась выраженной слабостью и болью в животе с диарейным синдромом, болями в плечевых, коленных суставах и уртикарными высыпаниями над суставами. Обследование исключило инфекционные заболевания, болезнь Крона. При обследовании в НМИЦЗД выявлена мутация гена TNFRSF1A в экзоне 4, с.336_338delGGA: p.113delE, ранее не описанная в базе HGMD, диагноз сформулирован как «Юношеский артрит с системным началом. TRAPS», и назначен канакинумаб в дозе 2 мг/кг 1 раз в 8 недель [23]. Ввиду стабилизации состояния и достижения клинико-лабораторной ремиссии ребенку по месту жительства было отказано в продлении инвалидности и, соответственно, отменен ГИБП. Через 6 мес. развился эпизод фебрильной лихорадки с артралгиями, зудящей сыпью, лимфоаденопатией и высокой лабораторной активностью (лейкоцитоз 17,2 тыс./мкл с нейтрофилиезом 82%, СОЭ – 56 мм/час, СРБ – 10 норм, тромбоцитоз 600 тыс./мкл и тромбинемия), который был полностью купирован в КККЦОМД курсом пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 500 мг. Период ремиссии составил 11 мес., аналогичные рецидивы документированы в июле 2018 и 2019 гг., купировались также курсами пульс-терапии метилпреднизолоном. Однако, учитывая тяжесть и частоту атак, рассматривается вероятность возобновления терапии ГИБП.

Его младший брат (*пациент 3*) имел в дебюте повышение температуры до 39,9 °С с ознобом по вечерам или рано утром в течение 1,5 месяца, с умеренными болями в животе и головными болями, воспалительной активностью (СОЭ в пределах 35–44 мм/час, лейкоцитоз до 15,4 тыс./мкл), за 3 месяца болезни масса тела снизилась на 3 кг. Из анамнеза жизни – ребенок от второй беременности на фоне приема матерью психоактивных веществ, вторых родов путем кесарева сечения, привит по календарю.

В стационаре был исключен тот же спектр заболеваний, что и у сибса, проведен курс пульс-терапии метилпреднизолоном по 500 мг, после которого полностью купировались все клинические проявления с нормализацией острофазовых маркеров. В течение года рецидивов TRAPS не отмечалось. Через год от начала заболевания при обследовании в «ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой» на фоне нормальной температуры и при отсутствии жалоб у ребенка выявлен бурсит верхнего заворота правого коленного сустава без нарушения функции, неспецифические признаки воспалительной активности (лейкоцитоз в пределах 15,0–18,9 тыс. в мкл, тромбоцитоз до 601 тыс. в мкл, СРБ – 35,2 мг/л, антинуклеарный фактор (АНФ) – 1:320). Молекулярно-генетическое исследование не выявило мутаций в 3-м экзоне гена TNFRSF1A, но обнаружило мутацию в экзоне 4, с.336_338delGGA: p.113delE, аналогичную выявленную у старшего брата, которая была расценена как, вероятно, патогенная (Mutation Tester, PROVEAN). За время наблюдения отмечено три лихорадочные атаки

с воспалительной активностью без признаков инфекционного заболевания, назначение перорального приема глюкокортикоидов (ГК) полностью купировало клинику рецидива. Вне рецидива TRAPS самочувствие ребенка не нарушено, признаков формирования системного амилоидоза нет. Учитывая относительно благоприятное течение и эффективность пульс-терапии ГК, показаний для назначения ингибиторов ИЛ1 не выявлено.

Пациентка 4 заболела в возрасте 9 месяцев, клиника была представлена приступами лихорадки до 39–40 °С по 7–14 дней каждые 2 месяца, которые сопровождалась нечеткими кольцевидными высыпаниями на коже и болью в животе, умеренным увеличением лимфоузлов. Одновременно регистрировалось увеличение СОЭ до 55 мм/час и повышение уровня СРБ; эти изменения купировались самостоятельно. С 2014 г. наблюдается в КККЦОМД (исключены иерсиниоз, инфекция, вызванная вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ), системные васкулиты и болезни накопления). У ребенка отмечены спонтанные эпизоды ремиссии заболевания в течение нескольких месяцев. Подтверждение диагноза TRAPS было получено в 2018 году, то есть диагностическая задержка составила 6 лет. Выявлена мутация p.T79 M (T50 M, с. 235 C>T), впервые описанная и повторяющаяся в ирландских семьях, которая расценивается как благоприятная, то есть не вызывает формирования амилоидоза, в связи с чем большая показаний для лечения ингибитором ИЛ-1 не имеет.

Пятый случай – девочка с манифестацией заболевания в 1 год 3 месяца. Родилась в срок, не болела, привита по календарю. Клиника дебюта (ноябрь 2018 г.) отличалась выраженной тяжестью состояния: на фоне лихорадки до 39 °С отмечались распространенные пятнисто-папулезные высыпания, более яркие и склонные к слиянию во второй половине дня, генерализованная лимфоаденопатия, астения (рис. 2, 3).

В ходе первой госпитализации в инфекционной больнице были исключены иерсиниоз, брюшной тиф, инфекция, вызванная вирусом простого герпеса (ВПГ), ЦМВИ, ВЭБ, вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), малярия, бактериальные инфекции, при переводе в специализированном стационаре проведен дифференциальный диагноз с болезнью Кавасаки, ювенильным дерматомиозитом, СКВ, саркоидозом, нейробластомой, воспалительными заболеваниями кишечника. Обнаружен лейкоцитоз на уровне лейкоцитарной реакции 33×10^9 /л, нейтрофильный сдвиг 68%, СОЭ 39 мм/час, СРБ 83 ммоль/л (при норме до 5 ммоль/л); миоцитоз – повышение уровня лактадегидрогеназы (ЛДГ) до 1308 ед/л, креатинфосфаткиназы (КФК) до 555 ед/л, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 76 ед/л, аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 122 ед/л, миелограмма без особенностей. Антибактериальная терапия (цефтриаксон 500 мг × 2 р/сут., меронем 250 мг × 3 р/сут., ванкомицин 125 мг × 4 р/сут.) без эффекта.

Ультразвуковое исследование показало, что полости сердца не расширены, функции не нарушены, обнаружен выпот в полости перикарда 5–6 мм, признаки синовита обоих коленных и левого тазобедренного сустава. Выставлен диагноз «Ювенильный ревматоидный артрит с системным началом». После трех курсов пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 10 мг/кг лихорадка и суставной синдром полностью купированы, рецидивов не было,



Рис. 2. Пятая пациентка. Манифестация заболевания. Ноябрь 2018



Рис. 3. Пятая пациентка. Манифестация заболевания. Ноябрь 2018

сыпь нестойкая. Назначен перорально преднизолон 12,5 мг/сутки в течение месяца с постепенным снижением дозы, на фоне чего развился медикаментозный синдром Кушинга; в апреле 2019 г., при снижении дозы преднизолона до 5 мг/сутки, появилась линейная пятнисто-папулезная сыпь, преимущественно во второй половине дня, купирующаяся самостоятельно.

В мае 2019 г. обследована в НМИЦЗД (г. Москва), выявлен перелом головки 5-го ребра справа, снижение высоты Th 3, 5, 6-го позвонков, расцененное как компрессионные переломы, диагноз системного артрита подтвержден. Выписана с рекомендациями постепенного снижения дозы преднизолона до полной отмены, при обострении заболевания – начать в условиях стационара по месту жительства лечение препаратом тоцилизумаб в дозе 12 мг/кг/2 недели. При снижении дозы преднизолона до 1,875 мг/сутки возобновилась лихорадка до 38,1 °С с обильной яркой сыпью по всему телу и на лице, болями в кистях, отечностью и болью в правом голеностопном суставе, невозможностью опираться на ногу из-за острой боли в правом коленном суставе.

В июне 2019 г. инициирована терапия тоцилизумабом, которая сопровождалась анафилактической реакцией – с отеком ушных раковин, распространением яркой сыпи, увеличением лимфатических узлов, особенно выраженным после второго введения тоцилизумаба (рис. 4, 5).

В августе 2019 г. девочка повторно консультирована в НМИЦЗД г. Москва, молекулярно-генетическое исследование выявило патогенную мутацию гена TNFRSF1A с.362G>A в гетерозиготном состоянии, вариант р. R121Q, описанный при TRAPS, наследуемый по аутосомно-доминантному типу (диагноз установлен через 9 месяцев от начала заболевания). Это позволило уточнить диагноз, который был сформулирован как «Юношеский артрит с системным началом (в дебюте лихорадка, сыпь,

полилимфоадения, синовиты, перикардит). TRAPS». Учитывая недостаточную эффективность и плохую переносимость тоцилизумаба, ребенку была назначена терапия канакинумабом (рис. 6).

В настоящее время на фоне таргетной терапии состояние девочки стабильное, рецидива высыпаний на коже, лихорадки, суставного и абдоминального синдрома не отмечается, гуморальной активности нет.

Обсуждение

В ходе многолетнего наблюдения больных TRAPS с различными вариантами генетических мутаций выявлена значительная неоднородность заболевания.

Согласно литературным данным, раннее начало, выраженная тяжесть проявлений и высокая вероятность развития амилоидоза характерны для вариантов с заменой цистеиновых остатков (р.С30R, р.С33Y, р.С52Y, р. С55Y) [24, 25].

В нашем исследовании 1-й клинический случай, ассоциированный с мутацией в 3-м экзоне с заменой цистеиновых остатков аргинина, подтвердил результаты предыдущих исследований и убедительно показал, что внезапное прекращение таргетной терапии способно вызывать тяжелый клинический «рикошет» с лавинообразным нарастанием воспалительной активности и развитием urgentных состояний.

Второй и третий случаи демонстрируют наследственный TRAPS с впервые выявленной мутацией в экзоне 4, с.336_338delGGA: р.113delE, которая у обоих sibсов ассоциировалась с более поздним дебютом заболевания, высокой чувствительностью к терапии ГК, отсутствием зависимости от ГИБП, а также длительными спонтанными ремиссиями.



Рис. 4. Пятый пациент. Реакция на введение тоцилизумаба. Июнь 2019

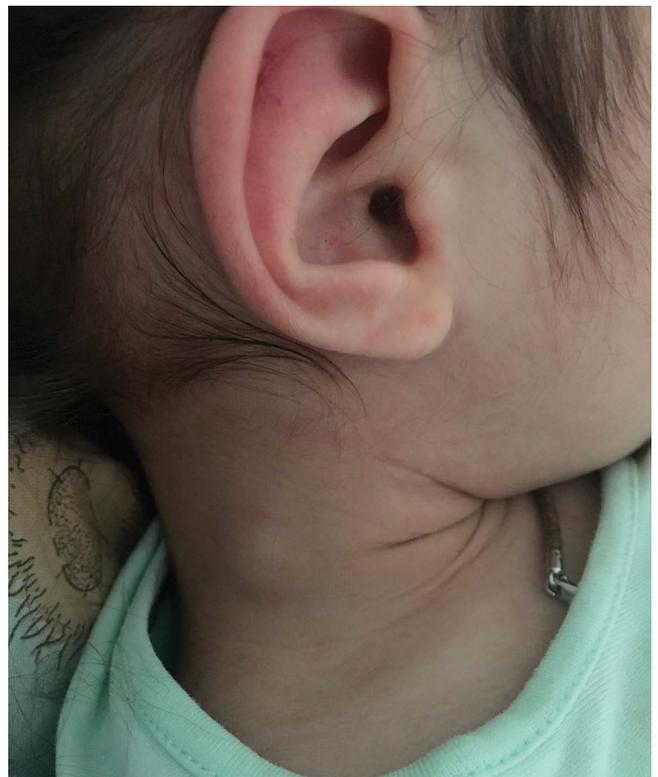


Рис. 5. Пятый пациент. Реакция на введение тоцилизумаба. Июнь 2019

Четвертый клинический случай, несмотря на относительно благоприятную мутацию, характеризовался ранним началом болезни с яркими клиническими проявлениями. Мутации гена T50M (к рецептору 1 ФНО- α) встречаются примерно у 10% больных TRAPS, у трети из них прослеживается наследственный характер заболевания, приступы чаще провоцируются инфекциями, эмоциональным и физическим стрессом, вакцинацией, характерны частые спонтанные ремиссии [26]. Наблюдение девочки в течение 8 лет показало, что, несмотря на выраженную клинику и воспалительную активность на фоне атаки заболевания, у ребенка в целом отмечается благоприятная динамика с увеличением интервалов между атаками без развития амилоидоза.

Генетический вариант R121Q (R92Q), диагностированный у пятой пациентки, относится к относительно редким мутациям, поэтому данное описание может быть полезным для педиатрической ревматологии. Важнейшей клинической особенностью этого случая было раннее и агрессивное деструктивное поражение осевого скелета, поражение скелетной мускулатуры с признаками цитолиза и высокая воспалительная активность, а также блестящий ответ на первое введение канакинумаба. Сохраняющаяся ремиссия на фоне лечения ГИБП характеризует управляемость течения заболевания и является обоснованием для продолжения терапии.

Особенностью 1-го и 5-го клинических случаев с ранним стартом и высокой активностью заболевания стал яркий дебют с поражением суставов, характерными высыпаниями на коже, фасциитами и миалгией, а также ответ на терапию канакинумабом. Отличиями стали поражение периорбитальной области и абдоминальный синдром с осложнениями в первом случае и деструктивные изменения осевого скелета – во втором. С учетом данных литературы, высокая эффективность терапии канакинумабом



Рис. 5. Пятый пациент. После первого введения канакинумаба. Август 2019

обусловлена влиянием на центральное патогенетическое звено – ИЛ-1 β [19, 21, 27].

Важное практическое значение имеют выявленные у 5-го ребенка реакции на 2-е, 3-е и 4-е введение

тоцилизумаба. Развитие реакций гиперчувствительности у ряда пациентов на фоне введения ГИБП было описано ранее. Так, Н. Yun и соавт. оценивали 725 591 инфузию ГИБП у 80 587 пациентов. В 248 случаях введение ГИБП сопровождалось анафилактическими реакциями (АР), из них 26,9% возникали после введения абатацепта, 4,6% – ритуксимаба, 5,8% – тоцилизумаба, 22,9% – инфликсимаба и 39,7% – других ингибиторов ФНО- α [28]. Подробный анализ причин и механизма развития всех инфузионных реакций, включая аллергические, был проведен по результатам анализа терапии тоцилизумабом 42 пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. Авторы выявили ассоциацию данных реакций с женским полом, возрастом до 3 лет и наличием клиники синдрома активации макрофагов в дебюте заболевания [29]. Позитивный аллергологический анамнез был отмечен лишь у 25% больных с АР, но уровень IgE у них был вдвое больше, а высокий уровень встречался значимо чаще, чем у остальных пациентов [29]. В качестве механизма развития гиперчувствительности обсуждалось образование антител к лекарственному препарату [30, 31]. Поскольку оно может быть связано со снижением концентрации лекарства в крови и у пациентов с АР концентрация тоцилизумаба оказалась меньшей, чем в группе без АР, авторы предположили, что более высокая концентрация препарата, которая может быть достигнута при его назначении из расчета на площадь тела (не на килограмм массы тела), у маленьких детей позволит предотвратить развитие АР. В доступной нам литературе мы не нашли работ с анализом переносимости таргетной терапии у детей с АВЗ. Однако в обзоре, посвященном проблемам использования ГИБП у детей, подчеркивается важность анализа клинической информации и отмечается,

что АР зафиксированы у 3 из 128 детей с разными ревматическими заболеваниями на фоне терапии тоцилизумабом [32].

Таким образом, группа наблюдаемых нами детей имела клинические симптомы дебюта заболевания, которые ассоциировались как проявления юношеского артрита до подтверждения диагноза TRAPS. Учитывая отсутствие эрозивных изменений, типичных для ювенильного артрита у четверых пациентов при наличии соответствующего суставного синдрома и других характерных для TRAPS изменений, диагноз был пересмотрен, что определило тактику дальнейшего наблюдения и лечения. Тем не менее, учитывая клинический опыт ведения пациентки 5, динамическая визуализация крупных суставов и осевого скелета является необходимой частью клинического мониторинга больных TRAPS. Молекулярно-генетическое исследование, подтверждающее диагноз, позволяет не только определить прогноз, ассоциированный с патогенными мутациями, но и обосновать необходимость назначения ГИБП. Негативный опыт отмены канакинумаба показал отчетливую зависимость течения болезни от непрерывной таргетной терапии.

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. Heberden W. Commentaries on history and care of disease. London (UK): Wells and Lilly. 1802. P. 151.
2. Janeway T.C., Mosenthal H.O. An unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with a study of the nitrogen metabolism. Arch Intern Med. 1908;2:214–225.
3. McDermott M.F., Aksentijevich I., Galon J., et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. Cell. 1999;97(1):133–144. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80721-7
4. Емельянчик Е.Ю., Таранушенко Т.Е., Кириллова Е.П., Анциферова Л.Н., Киселева Н.Г., Черкашина Т.В. и др. Диагностика смешанного заболевания соединительной ткани у ребенка (клинический случай). Сибирское медицинское обозрение. 2015;2(92):99–103. [Emelyanchik E.Yu., Taranushenko T.E., Kirillova E.P., Ancipherova L.N., Kiselyova N.G., Cherkashina T.V., et al. Diagnostics of the mixed connective tissue disease in a child (clinical case). Sibirskoye meditsinskoye obozreniye = Siberian Medical Review. 2015;2(92):99–103 (In Russ.).]
5. de Jesus A.A., Goldbach-Mansky R. Genetically defined autoinflammatory diseases. Oral Dis. 2016;22(7):591–604. DOI: 10.1111/odi.12448
6. Horiuchi T. Trapped in TRAPS: Difficulty of Diagnosis due to Heterogeneity Internal Medicine 54(2015):1957–1958. DOI: 10.2169/internalmedicine.54.3969
7. Gattorno M., Hofer M., Federici S., et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. Ann Rheum Dis. 2019 Aug;78(8):1025–1032. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215048
8. Williamson L.M., Hull D., Mehta R., et al. Familial Hibernian fever. Q J Med. 1982;51:469–480.
9. Touitou I., Lesage S., McDermott M., et al. Infervers: an evolving mutation database for autoinflammatory syndromes. Hum Mutat. 2004;24(3):194–198. DOI: 10.1002/humu.20080
10. D’Osualdo A., Ferlito F., Prigione I., et al. Neutrophils from patients with TNFRSF1A mutations display resistance to tumor necrosis factor-induced apoptosis: pathogenetic and clinical implications. Arthritis Rheum. 2006;54(3):998–1008. DOI: 10.1002/art.21657
11. Gaggiano C., Rigante D., Vitale A. Hints for Genetic and Clinical Differentiation of Adult-Onset Monogenic Autoinflammatory Diseases. Mediators Inflamm. 2019;2019:3293145. DOI: 10.1155/2019/3293145
12. Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей. Вопросы современной педиатрии. 2014;13(2):55–64. [Gattorno M. Autoinflammatory diseases in children. Questions of modern pediatrics. 2014;13(2):55–64 (In Russ.).]
13. Menon S.G., Efthimiou P. Tumor Necrosis Factor-Associated Periodic Syndrome in Adults. Rheumatol Int. 2018;38(1):3–11. DOI: 10.1007/s00296-017-3820-4
14. Моисеев С.В., Рамеев В.В. Канакинумаб в лечении периодической болезни и других аутовоспалительных заболеваний – исследование CLUSTER. Клиническая фармакология и терапия. 2018;27(4):59–64. [Moiseev S.V., Rameev V.V. Canakinumab in the treatment of periodic illness and other autoinflammatory diseases – the CLUSTER study. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical pharmacology and therapy. 2018;27(4):59–64 (In Russ.).]
15. Greco E., Aita A., Galozzi P., et al. The novel S59P mutation in the TNFRSF1A gene identified in an adult onset TNF receptor associated periodic syndrome (TRAPS) constitutively activates NF- κ B pathway. Arthritis Res Ther. 2015;17(1):93. DOI: 10.1186/s13075-015-0604-7

16. Федоров Е.С., Салугина С.О., Соболева М.К. Семейный случай TRAPS-синдрома в российской популяции. Современная ревматология. 2015;9(1):60–65. [Fedorov E.S., Salugina S.O., Soboleva M.K. A familial case of TRAPS in a russian population. *Sovremennaya revmatologiya = Modern rheumatology*. 2015;9(1):60–65 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2015-1-60-65
17. Holbrook J., Lara-Reyna S., Jarosz-Griffiths H., et al. Tumour necrosis factor signalling in health and disease. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-111. DOI: 10.12688/f1000research.17023.1
18. Bettiol A., Lopalco G., Emmi G., et al. Unveiling the Efficacy, Safety, and Tolerability of Anti-Interleukin-1 Treatment in Monogenic and Multifactorial Autoinflammatory Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(8):1898. DOI: 10.3390/ijms20081898
19. Hansmann S., Lainka E., Horneff G., et al. Consensus protocols for the diagnosis and management of the hereditary autoinflammatory syndromes CAPS, TRAPS and MKD/HIDS: a German PRO-KIND initiative. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020;18(1):17. DOI: 10.1186/s12969-020-0409-3
20. Gattorno M., Obici L., Cattalini M., et al. Canakinumab Treatment for Patients With Active Recurrent or Chronic TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome (TRAPS): An Open-Label, Phase II Study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):173–178. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-209031
21. Torre F.L., Caparello M.C., Cimaz R. Canakinumab for the treatment of TNF-receptor associated periodic syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(6):513–523. DOI: 10.1080/1744666X.2017.1324783
22. Салугина С.О., Федоров Е.С., Кузьмина Н.Н. и др. Аутовоспалительные заболевания в ревматологии – российский опыт. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):271–280. [Salugina S.O., Fedorov E.S., Kuzmina N.N., et al. Autoinflammatory diseases in rheumatology: Russian experience. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and practical rheumatology*. 2016;54(3):271–280 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-271-280
23. Слепцова Т.В., Алексеева Е.И., Савостьянов К.В. и др. Опыт успешного лечения канакинумабом пациента с TRAPS-синдромом с ранее не описанной мутацией в гене рецептора TNF- α . Педиатрическая фармакология. 2016;13(4):399–403. [Sleptsova T.V., Alexeeva E.I., Savostyanov K.V., et al. Treating TRAPS syndrome with a previously undescribed tnf a gene receptor mutation successfully with canakinumab. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2016;13(4):399–403 (In Russ.)]. DOI: 10.15690/pf.v13i4.1615
24. Obici L., Merlini G. Amyloidosis in autoinflammatory syndromes. *Autoimmun Rev*. 2012;12(1):14–17. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.07.016
25. Cantarini L., Rigante D., Merlini G., et al. The expanding spectrum of low-penetrance TNFRSF1A gene variants in adults presenting with recurrent inflammatory attacks: clinical manifestations and long-term follow-up. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(6):818–823. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.12.002
26. Lachmann H.J., Papa R., Gerhold K., et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2160–2167. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204184
27. Benedetti F.D., Gattorno M., Anton J., et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med*. 2018;378:1908–1919. DOI: 10.1056/NEJMoa1706314
28. Yun H., Xie F., Beyl R.N. et al. Risk of Hypersensitivity to Biologic Agents Among Medicare Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(10):1526–1534. DOI: 10.1002/acr.23141
29. Nozawa T., Nishimura K., Ohya T., et al. Severe infusion reactions to tocilizumab in young children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Int. J. Clin. Rheumatol*. 2018;13(2):125–130.
30. Loyet K.M., Deng R., Liang W.C., et al. Technology comparisons for anti-therapeutic antibody and neutralizing antibody assays in the context of an anti-TNF pharmacokinetic study. *J. Immunol. Methods*. 2009;345(1–2):17–28. DOI: 10.1016/j.jim.2009.03.012
31. Brandse J.F., van den Brink G.R., Wildenberg M.E., et al. Loss of Infliximab into Feces Is Associated with Lack of Response to Therapy in Patients With Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):350–355. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.016
32. Mori F., Saretta F., Bianchi A., et al. Hypersensitivity Reactions to Monoclonal Antibodies in Children. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(5):E232.

Анциферова Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5179-3122>
Черкашина Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1425-6616>
Вольф Н.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0143-1155>
Науменко И.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2975-6648>
Аникина Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9456-4434>
Киселева Н.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6425-5086>
Макаревская Н.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4816-3314>
Таранушенко Т.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2500-8001>
Анциферова Л.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8320-5631>
Емельянич Е.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-2480>

Комплексный подход к консервативному лечению пациентов с остеоартрозом первого плюснефалангового сустава

Д.В. Ильченко¹, Д.О. Ильин^{1,3}, А.А. Карданов¹, Е.Е. Ачкасов², А.В. Королев^{1,3}

¹Европейская клиника спортивной травматологии и ортопедии (ЕКСТО)

129090, Российская Федерация, Москва, ул. Щепкина, 35

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

117198, Российская Федерация, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

¹European Clinic of Sports Traumatology and Orthopedics (ECSTO)

129090, Russian Federation, Moscow, Shchepkina str., 35

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

³Peoples' Friendship University of Russia 117198, Russian Federation, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6

Контакты: Ильченко
Денис Владимирович,
dilchenko@emcmos.ru

Contacts: Denis Ilchenko,
dilchenko@emcmos.ru

Поступила 17.02.2020
Принята 02.07.2021

Введение. Hallux rigidus, или остеоартрит (ОА) первого плюснефалангового сустава (ПФС1), характеризуется дегенеративно-дистрофическими изменениями суставных поверхностей с формированием костных разрастаний, кист и эрозий, остеохондральных дефектов и свободных тел, что приводит к появлению болевых ощущений, уменьшению объема движений в ПФС1 и изменению биомеханики всей нижней конечности. Частота ОА ПФС1 в популяции старше 50 лет составляет 1:40, причем он является наиболее распространенным вариантом ОА суставов стопы.

Цель исследования – улучшение результатов консервативного лечения ОА ПФС1 с помощью патогенетически обоснованных методов восстановительного лечения, включая мануальную терапию, лечебную гимнастику и индивидуальное ортезирование стоп.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов однократного курса консервативного лечения ОА ПФС1 у 24 пациентов (28 стоп), наблюдавшихся в Европейской клинике спортивной травматологии и ортопедии (ЕКСТО) Европейского медицинского центра (ЕМЦ) с января 2014 г. по декабрь 2018 г. Средний возраст пациентов составил 51 год (от 41 до 69 лет); медиана времени, прошедшего от начала лечения до заключительного осмотра, – 26 [17; 36] месяцев. Учитывались удовлетворенность пациентов результатами лечения, динамика объективных показателей, боли по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ), а также результаты оценки статуса с помощью опросников AOFAS для переднего отдела стопы и FAAM.

Результаты. По AOFAS в 18% случаев ($n=5$) результат расценивался как отличный, в 78% ($n=22$) – как хороший, в 4% ($n=1$) – как удовлетворительный. Медиана счета по AOFAS увеличилась с 58,5 до начала лечения до 87,0 на момент заключительного осмотра ($p<0,05$). Медианы показателей повседневной функциональной активности и субъективной повседневной функциональной активности по опроснику FAAM на момент заключительного осмотра составили 98% и 95% соответственно; медиана уровня спортивной активности – 97%; медиана субъективной спортивной активности – 90%. В 16 случаях (57%) пациенты оценивали результат лечения как отличный, в 11 (39%) – как хороший и в 1 (4%) – как удовлетворительный. Медиана боли по ЧРШ уменьшилась с 5 до 1 ($p<0,05$); медиана объема тыльного сгибания в ПФС1 увеличилась с 23° до 30° ($p<0,05$).

Заключение. Использование комплексного и структурированного подхода в консервативном лечении ОА ПФС1 с применением физических методов восстановительного лечения показало его высокую эффективность на ранних стадиях заболевания.

Ключевые слова: hallux rigidus, остеоартрит первого плюснефалангового сустава, мануальная терапия, мобилизация сустава, лечебная гимнастика, ортезирование стоп, индивидуальные ортопедические стельки
Для цитирования: Ильченко ДВ, Ильин ДО, Карданов АА, Ачкасов ЕЕ, Королев АВ. Комплексный подход к консервативному лечению пациентов с остеоартрозом первого плюснефалангового сустава. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):463–470.

COMPLEX APPROACH TO THE CONSERVATIVE TREATMENT OF HALLUX RIGIDUS

Denis V. Ilchenko¹, Dmitrii O. Ilyin^{1,3}, Andrey A. Kardanov¹, Evgeny E. Achkasov², Andrey V. Korolev¹

Introduction. Hallux rigidus (HR) is a common source of forefoot pain, which leads to progressive loss of range of motion in the first metatarsophalangeal (MTP1) joint and pathologically affects biomechanics of the whole lower limb. HR is characterized by degeneration of the articular surfaces of MTP1 joint with the formation of bone growths, cysts and erosions, osteochondral defects and loose bodies. The frequency of occurrence of HR is 1 in 40 adults older than 50 years, and this localization of osteoarthritis is the most common among all joints of the foot. The aim of this article is to improve the results of conservative treatment of HR through the use of physical rehabilitation methods, such as manual therapy, therapeutic exercises and foot orthotics.

Materials and methods. This study included retrospective cases of 24 patients (28 feet), who underwent a single course of conservative treatment of HR at the European Clinic for Sports Traumatology and Orthopedics (ECSTO) of the European Medical Center (EMC) since January 2014 to December 2018. The patients' mean age was 51 years (range, 41 to 69 years). Median time between the beginning of treatment and final examination was 26 months (interquartile range from 17 to 36 months). Patient satisfaction, VAS pain scale, AOFAS and FAAM questionnaires and MTP1 dorsiflexion were evaluated in this study.

Results. According to AOFAS scale, we obtained 18% (5/28) of excellent, 78% (22/28) of good, 4% (1/28) of fair and no poor results. Median AOFAS score significantly increased from 58.5 points before treatment to 87.0 points on the final examination ($p<0.05$). Median FAAM daily activity subscale showed 98% of functional outcome with median subjective score of 95%, median FAAM sports score was 97% and median subjective sports score rate was 90%. Patient's satisfaction at the final examination was "excellent" in 57% (16/28), "good" in 39% (11/28), "fair" in 4% (1/28) of cases and no poor results were obtained. Median VAS pain scale decreased from 5 points before treatment to 1 point at the final examination ($p<0.05$). Median angle of the MTP1 dorsiflexion significantly increased from 23° before treatment to 30° on the final examination ($p<0.05$).

Conclusion. Described approach of the conservative treatment of HR is an effective method of treatment of early stages of the disease with high patient satisfaction rate and functional outcome.

Key words: hallux rigidus, first metatarsophalangeal joint osteoarthritis, manual therapy, joint mobilization, exercise therapy, foot orthotics, custom orthopaedic insoles

For citation: Ilchenko DV, Ilyin DO, Kardanov AA, Achkasov EE, Korolev AV. Complex approach to the conservative treatment of hallux rigidus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia=Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):463–470 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2021-463-470

Введение

Остеоартрит (ОА) первого плюснефалангового сустава (ПФС1) является вторым по распространенности (после hallux valgus) заболеванием первого пальца стопы, частота которого составляет 2,5–7,8% в популяции старше 50 лет [1]. В возрасте старше 60 лет дегенеративно-дистрофические (ДД) изменения на рентгенограммах обнаруживаются уже у 46% женщин и 32% мужчин. Среди всех заболеваний опорно-двигательного аппарата, являющихся наиболее частой причиной обращения к врачам общей практики, на ОА ПФС1 приходится около 15% первичных консультаций пациентов в возрасте от 45 лет [2].

ОА ПФС1 характеризуется наличием боли и тугоподвижности в пораженном суставе, интенсивность которых увеличивается после физической нагрузки. Поскольку ПФС1 играет важную роль в перераспределении нагрузки во время пропульсивной фазы ходьбы, довольно часто можно обнаружить укорочение длины шага и увеличение продолжительности фазы опоры [3], которые сопровождаются чрезмерным сгибанием в коленном и тазобедренном суставах или ротацией бедра в тазобедренном суставе для облегчения переноса свободной конечности [4] и уменьшения нагрузки на ПФС1 [5, 6]. Подобные биомеханические изменения способны вызывать появление болевого синдрома не только на уровне поражения и в сочетанных суставах, но и в вышележащих структурах тела.

Этиология ОА ПФС1 пока остается не до конца изученной. Пожилой возраст, травма в анамнезе, наличие заболевания у ближайших родственников и статические деформации стопы обычно упоминаются в литературе как факторы риска, однако существует лишь ограниченное число исследований, посвященных данной проблеме [4]. Тем не менее, существуют доказательства того, что определенные структурные характеристики стопы встречаются чаще у пациентов с ОА ПФС1. В обширном исследовании, посвященном ОА ПФС1, M.J. Coughlin и P.S. Shurnas выявили, что заболевание в 90% случаев сочетается с увеличенным углом межфалангового вальгуса, процесс бывает односторонним в 78% случаев при наличии травмы в анамнезе, а двусторонний процесс встречается в 95% случаев, при наличии семейного анамнеза ОА ПФС1 [7].

Различными являются и системы классификации заболевания, исходя из которых каждый автор предлагает свой вариант лечения ОА ПФС1 [8]. Наибольшее распространение получила классификация, предложенная M.J. Coughlin и P.S. Shurnas в 1999 году, которая включает 5 стадий различающихся по клиническим и рентгенологическим параметрам [9] (табл. 1). Данная классификация была использована в нашей работе.

Консервативное лечение заболевания, как правило, включает обязательную модификацию обуви, которая наряду с повышенными физическими нагрузками является одним из основных провоцирующих обострение факторов. Пациентам рекомендуется отказаться от использования обуви на высоком каблуке и с узким передним отделом, то есть исключить дополнительное травмирующее воздействие на тугоподвижный и дегенеративно измененный ПФС1 [10]. Наличие выраженной боли является показанием к назначению нестероидных противовоспалительных препаратов, которые приносят лишь временное облегчение. Также в настоящее время существует большое количество разнообразных ортопедических изделий, призванных скорректировать деформацию, уменьшить нагрузку на область первого пальца стопы, защитить от трения и образования гиперкератозов, однако их применение в лечении ОА ПФС1 является предметом обсуждения [11, 12, 13].

Большое внимание при консервативном лечении ОА ПФС1 уделяется ортезированию. J.F. Grady с соавт. [14] в своем исследовании показали, что 428 (55%) из 772 пациентов с симптоматическим ОА ПФС1 положительно отреагировали на консервативное лечение, причем 362 из них использовали только ортопедические стельки. V.J. Welsh с соавт. [15] оценили результаты ортезирования стоп у 35 пациентов с ОА ПФС1; средний период наблюдения составил 24 недели. За это время боль по модифицированной подшкале индекса функции стопы (FFI) уменьшилась с 48 до 14,5 мм ($p < 0,001$). Авторы считают, что ортопедические стельки обладают достаточным анальгетическим эффектом при механической боли в ПФС1.

В современной зарубежной литературе среди различных способов консервативного лечения ОА ПФС1 отдельное место занимает физическая терапия, к которой относят лечебную физическую культуру (ЛФК)

Таблица 1. Классификация hallux rigidus по M.J. Coughlin и P.S. Shurnas

Стадия	Клинические параметры	Рентгенологические параметры
0	ТС=40–60° (уменьшение менее чем на 20% от нормального ОД), боли нет	Норма
1	ТС=30–40° (уменьшение на 20–50% от нормального ОД), небольшая боль	Небольшой тыльный остеофит, нормальная суставная щель
2	ТС=10–30° (уменьшение на 50–70% от нормального ОД), умеренная боль, связанная с движением	Умеренный тыльный (латеральный/медиальный) остеофит, сужение щели сустава <50%, остеоэкслероз
3	ТС<10° (часто ПС<10°), боль в крайних положениях ПФС1, отсутствие боли в середине движения	Выраженный тыльный остеофит, сужение щели сустава >50%, субхондральные кисты или эрозии, сесамовидные кости увеличены, кистозно/дегенеративно изменены
4	Выраженная тугоподвижность, боль в крайних положениях ПФС1, боль в середине движения	Выраженный тыльный остеофит, сужение щели сустава >50%, свободные тела или остеохондральные дефекты, сесамовидные кости увеличены, кистозно/дегенеративно изменены

Примечание: ОД – объем движений; ТС – тыльное сгибание; ПС – подошвенное сгибание

и мануальную терапию. Эти методики, включенные в различные протоколы восстановительного лечения, направлены на увеличение объема движений в ПФС1, повышение эластичности дегенеративно измененных параартикулярных структур и увеличение силы заинтересованных мышц [16, 17]. Так, J. Shamus и соавт. [18] в своем рандомизированном исследовании оценили эффективность ручной мобилизации и ЛФК у 10 пациентов с ОА ПФС1, сравнив результат с контрольной группой из 10 пациентов. Полученные данные показали статистически значимо больший объем движений в ПФС1 в исследуемой группе ($42,7 \pm 7,8^\circ$) по сравнению с контрольной ($14,4 \pm 8,0^\circ$; $p < 0,001$). Сила сгибания первого пальца стопы составила $3,5 \pm 1,0$ кг в исследуемой группе и $0,7 \pm 0,4$ кг – в контрольной ($p < 0,001$), а оценка по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) показала уменьшение боли после лечения в среднем на $6,4 \pm 1,3$ в исследуемой группе по сравнению с $2,6 \pm 1,1$ в контрольной ($p < 0,001$).

Эффективность мобилизации ПФС1 у 29 пациентов (35 стоп) после введения гормонального препарата и местного анестетика (40 мг Депо-медрола и 3 мл 0,5% бупивакаина) показана в работе М.С. Solan и соавт. [20] с минимальным периодом наблюдения 1 год. Результаты оценивались в соответствии со стадиями ОА ПФС1 по классификации D. Karasick и K.L. Warner [19]: при 1-й стадии заболевания боль уменьшалась в среднем на 6 месяцев, но 1/3 пациентов потребовалось оперативное лечение, при 2-й стадии боль уменьшилась в среднем на 3 месяца, и оперативное лечение было выполнено в 2/3 случаев, а у пациентов с 3-й стадией уменьшение боли выявлено не было.

Анализ результатов исследований, посвященных внутрисуставным инъекциям в лечении ОА ПФС1, показывает их краткосрочный положительный эффект. Так, в проведенном S.E. Munteanu и соавт [21] рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании эффективности инъекций препарата Hyaluronan у 151 пациента (75 пациентов – основная группа; 76 пациентов – контрольная группа) было установлено, что оценка боли по опроснику Foot Health Status Questionnaire (FHSQ) через 6 месяцев составила 68,0 в исследуемой группе и 71,4 – в группе плацебо ($p = 0,312$). В связи с этим авторы заключили, что однократная инъекция препарата гиалуроновой кислоты сопоставима по эффективности с плацебо. Сравнение результатов лечения двух групп пациентов (по 20 человек) с ОА ПФС1 препаратами «гиалуронат натрия» и «триамцинолона ацетонид» было проведено M. Rops и соавт. [22] в слепом рандомизированном исследовании длительностью 12 месяцев. Через 3 месяца в группе гиалуроната натрия боль по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) уменьшилась с $62,2 \pm 10,7$ мм до $26,2 \pm 23,9$ мм, а в группе триамцинолона ацетонида – с $58,7 \pm 11,6$ мм до $34,1 \pm 16,6$ мм ($p < 0,05$). Таким образом, краткосрочный положительный эффект был получен в обеих группах, однако в последующем большинству пациентов потребовалось оперативное вмешательство.

Основываясь на современных литературных данных, можно заключить, что на сегодняшний день не существует консервативного метода, позволяющего достичь стойкого положительного результата на различных стадиях ОА ПФС1, что во многом связано с отсутствием комплексного подхода к диагностике и лечению заболевания [23, 24, 25]. До сих пор нет единого мнения о необходимости медикаментозного лечения, использования специальной ортопедической обуви и ортопедических стелек,

применения физиопроцедур и физических методов восстановления.

Целью настоящего исследования является улучшение результатов консервативного лечения остеоартрита ПФС1 с помощью патогенетически обоснованных методов восстановительного лечения, которые включают мануальную терапию, ЛФК и индивидуальное ортезирование стоп.

Материалы и методы

В исследование включено 24 пациента, которым был проведен однократный курс консервативного лечения ОА 28 ПФС1 в Европейской клинике спортивной травматологии и ортопедии (ЕКСТО) Европейского медицинского центра (ЕМЦ) с января 2014 г. по декабрь 2018 г. Средний возраст пациентов составил 51 год (от 41 до 69 лет); среди них было 13 женщин и 11 мужчин. В 19 случаях лечение проводилось по поводу 2-й, а в 9 случаях – по поводу 3-й стадии заболевания по классификации M.J. Coughlin и P.S. Shurnas Медиана времени, прошедшего от начала лечения до заключительного осмотра, составила 26 [17; 36] месяцев.

Всем пациентам проводились клинический осмотр, подоскопия и рентгенография стоп с нагрузкой в двух стандартных проекциях, в некоторых случаях выполняли дополнительные рентгенограммы в косых проекциях с центрацией пучка рентгеновских лучей на область суставной щели ПФС1 для лучшей визуализации дегенеративных изменений. Особое внимание при клиническом осмотре мы уделяли функции ПФС1, а именно объему тыльного сгибания (ТС) в суставе; измерение выполняли гониометром по стандартной методике (рис. 1).

При анализе рентгенограмм основной акцент был сделан на определении объема ДД изменений в ПФС1: оценивались размеры и локализация тыльного экзозита в области головки первой плюсневой кости (М1) и основания проксимальной фаланги первого пальца стопы (Р1), степень сужения суставной щели и появление боковых костных разрастаний, зоны субхондрального остеосклероза, кисты и эрозии, а также свободные тела и остеохондральные дефекты. В некоторых случаях дегенеративные

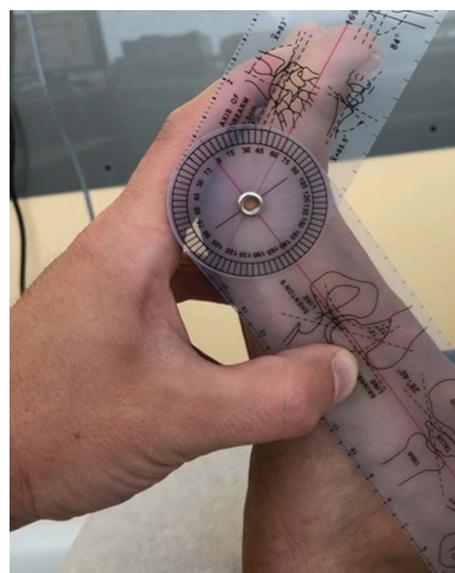


Рис. 1. Измерение гониометром объема тыльного сгибания в ПФС1



Рис. 2. Рентгенограммы правой стопы, III стадия ОА ПФС1 по M.J. Coughlin и P.S. Shurnas: **а** – прямая проекция, визуализируется свободное тело в латеральном отделе, сужение щели ПФС1 >50%, субхондральные эрозии; **б** – боковая проекция, выраженный тыльный остеофит, сужение щели ПФС1 >50%, субхондральные эрозии, дегенеративные изменения сесамовидных костей



Рис. 3. Приемы мануальной терапии: **а** – осевая тракция с выполнением тыльного сгибания в ПФС1 (мобилизация ПФС1); **б** – ручной миофасциальный релиз в проекции 1-го луча стопы; **в** – мобилизация сесамовидных костей

изменения локализовались и в области сесамовидных костей (рис. 2).

Среди всего многообразия способов восстановительного лечения пациентов ортопедического профиля мы отдали предпочтение мануальной терапии и ЛФК, поскольку эти методы обладают большой доказательной базой, являются наиболее распространенными и легко воспроизводимыми. Мы применяли техники суставных манипуляций – для восстановления нарушенной функции сустава использовали мобилизацию (артикуляцию), на сочетанных с ПФС1 суставах при необходимости выполняли низкоамплитудные высокоскоростные манипуляции. В большинстве случаев дополнительно выполняли ручной или инструментальный миофасциальный релиз параартикулярных мышц и мышц подошвенной поверхности стопы (рис. 3).

В ЛФК мы ориентировались на следующие задачи: коррекция морфологических нарушений; улучшение функции; формирование компенсаций. Для этого мы обучали пациентов выполнению специальных упражнений: динамических для суставов, изометрических, на растягивание (рис. 4).

Программу ЛФК постепенно усложняли благодаря увеличению амплитуды, интенсивности, нагрузки и длительности занятия.

К стандартам консервативного лечения в момент обострения ОА ПФС1 мы отнесли также назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и рекомендации по разгрузке ПФС1 за счет модификации обуви – предпочтительным было использование обуви с подошвой «rocker sole» и применение ортопедических стелек с возможностью функциональной коррекции первого луча стопы с помощью кинетических клиньев (рис. 5).

Все описанные методики применялись нами в рамках курсового лечения пациентов с ОА ПФС1, состоящего из процедур длительностью 30–60 мин, которые выполняли 1–2 раза в неделю; медиана числа сеансов



Рис. 4. Упражнения лечебной гимнастики: **а** – собирание полотенца; **б** – растяжение сгибателей первого пальца стопы; **в** – самостоятельная мобилизация сесамовидных костей; **г** – тренировка проприоцепции (простой баланс для переднего отдела стопы)

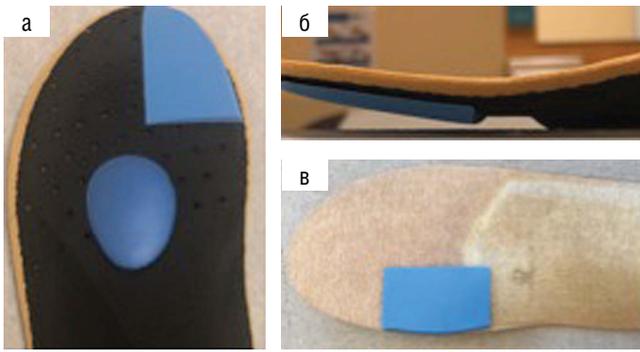


Рис. 5. Примеры использования кинетических клиньев при ортезировании стоп

составила 6 [4,25; 10,00]. На каждом сеансе выполняли мануальную терапию, направленную на коррекцию функциональных нарушений суставов стопы с акцентом на ПФС1, а также подробно разбирали упражнения ЛФК. Обязательным являлось обучение пациентов приемам самостоятельной мобилизации суставов 1-го луча стопы с регулярным контролем правильности их выполнения.

Для анализа отдаленных результатов лечения мы использовали широко распространенные опросники AOFAS (American Orthopaedic Foot and Ankle Society) для переднего отдела стопы (табл. 2) и FAAM (Foot and Ankle Ability Measure) [26], оценивающий в большей степени функциональное состояние конечности. Также мы оценивали степень удовлетворенности результатами лечения (всем пациентам было предложено поставить оценку «отлично», «хорошо», «удовлетворительно» или «неудовлетворительно»). Кроме того, для более подробного анализа результатов мы провели оценку боли по ВАШ и объема ТС в ПФС1 до лечения и на момент заключительного осмотра.

Статистический анализ

Статистический анализ данных исследования проводили с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 23.0.0.0 (IBM Corporation, США). Нормальность распределения в группах определяли по критерию Шапиро – Уилка. При нормальном распределении данные представлены в виде средних значений \pm ошибки с указанием минимального и максимального значений; при распределении, отличном от нормального, – в виде медианы с указанием интерквартильного размаха. Количественные данные представлены в виде диаграмм размаха.

Для статистического анализа данных в двух связанных выборках мы использовали критерий Вилкоксона, для двух независимых групп – критерий Манна – Уитни. Критический уровень статистической значимости принимали равным 5% ($p < 0,05$).

Результаты

Результаты оценки эффективности лечения по опроснику AOFAS для переднего отдела стопы были следующими: отлично – 18% (5 случаев); хорошо – 78% (22 случая); удовлетворительно – 4% (1 случай, впоследствии потребовавший оперативного лечения). Медиана счета по AOFAS увеличилась с 58,5 [48,3; 67,0] до 87,0 [85,5; 92,0] ($p < 0,05$) (рис. 6).

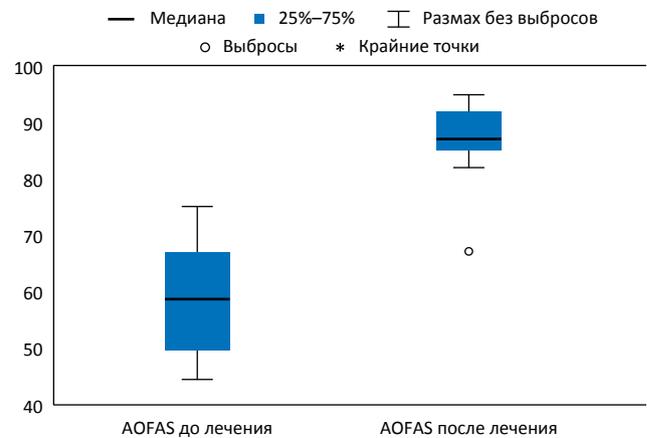


Рис. 6. Динамика счета по AOFAS

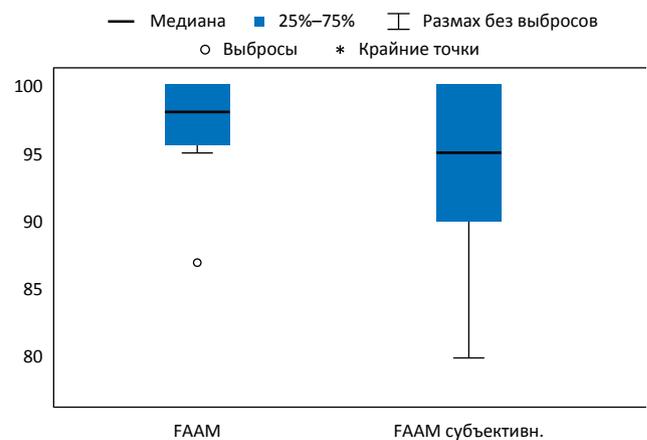


Рис. 7. Оценка повседневной активности по FAAM

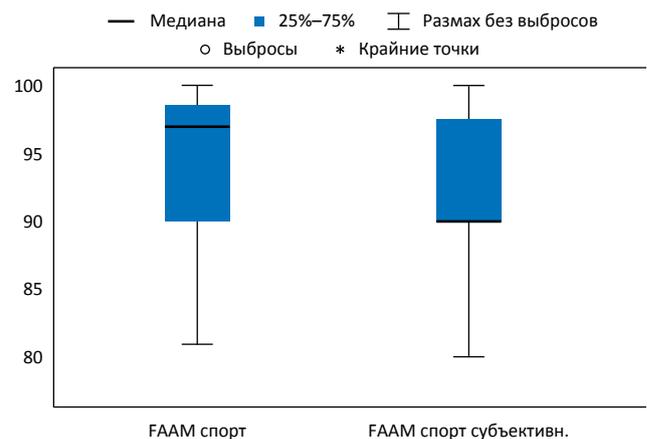


Рис. 8. Оценка спортивной активности по FAAM

Таблица 2. Интерпретация результатов по шкале AOFAS

Оценка	Количество баллов
Отлично	95–100
Хорошо	75–94
Удовлетворительно	51–74
Плохо	0–50

По опроснику FAAM мы получили стабильно высокие итоговые результаты: медиана показателя повседневной функциональной активности составила 98% [95%; 100%], медиана субъективной оценки повседневной функциональной активности – 95% [90%; 100%], медиана показателя спортивной активности – 97% [90%; 100%], медиана субъективной спортивной активности – 90% [90%; 100%]. Уровень спортивной активности нам удалось оценить в 23 случаях, причем различным был характер занятий – от бега и скандинавской ходьбы до футбола и волейбола (рис. 7, 8).

В 16 (57%) случаях больные оценивали результат лечения как отличный, в 11 (39%) – как хороший, в 1 (4%) – как удовлетворительный.

Хотелось бы отметить, что единственный случай с удовлетворительным результатом консервативного лечения по AOFAS и оценке пациентки связан с ее желанием не ограничивать себя в подборе обуви, а не с наличием боли в ПФС1, которая была купирована после курса восстановительных мероприятий.

Мы отмечали статистически значимое уменьшение медианы боли по ЧРШ – с 5 [4; 6] до 1 [0; 2] ($p < 0,05$) (рис. 9).

Медиана объема тыльного сгибания в ПФС1 увеличилась с 23° [10°; 30°] до 30° [20°; 40°] ($p < 0,05$) (рис. 10).

Обсуждение

Консервативное лечение ОА ПФС1 является сложной проблемой, требующей доказательного и структурированного подхода с применением патогенетически обоснованных методик. Стоит отметить отсутствие в отечественной и зарубежной литературе достаточного количества высококачественных научно обоснованных работ, посвященных данной проблеме, что может быть связано с различиями в методологии оценки и классификации выраженности ДД изменений в ПФС1, отсутствием стандартного протокола применяемых методик восстановительного лечения и недостатком информации относительно частоты и длительности проводимых мероприятий [23, 27, 28, 29].

Помимо обсуждавшихся выше исследований, следует отметить работу J.W. Brantingham и соавт. [30], которые оценили эффективность приемов мануальной терапии (мобилизация ПФС1 и сесамовидных костей + криотерапия)

в лечении 1-й стадии ОА ПФС1 у профессионального игрока в гольф; всего было выполнено 17 процедур в течение 10 месяцев. Оценка боли по ЧРШ уменьшилась с 6 до 1–0, LEFI (Lower Extremity Functional Index score, функциональный индекс нижней конечности) – с 22% до 2%, объем тыльного сгибания в ПФС1 увеличился с 45° до 84° [30]. Схожая работа была опубликована авторами и ранее, однако подробной оценки эффективности лечения ОА ПФС1 2-й стадии у 36-летнего профессионального игрока в теннис в ней проведено не было [31].

Результаты настоящей работы в целом согласуются с данными других авторов и показывают высокую эффективность предложенного комплексного консервативного подхода в лечении ОА ПФС1. Итоговые результаты подтверждены опросниками AOFAS для переднего отдела стопы и FAAM, динамикой боли по ЧРШ и объема движений в ПФС1, а также удовлетворенностью пациентов результатом лечения. В процессе исследования мы систематизировали и упорядочили методики мануальной терапии и ЛФК, определили необходимую частоту и длительность процедур, разработали специфические программы для самостоятельных занятий, позволяющих не только поддерживать, но и улучшить достигнутые результаты лечения. Кроме того, нами были модифицированы широко распространенные на сегодняшний день технологии ортезирования стоп с добавлением функциональной коррекции при помощи кинетических клиньев.

В нашем исследовании есть некоторые недостатки. Во-первых, данная работа дает ретроспективную оценку эффективности консервативного лечения ОА ПФС1 у ограниченного числа пациентов без разделения их по половому и возрастному признакам. Во-вторых, недостаточная объективность итоговой оценки по AOFAS для переднего отдела стопы, FAAM и ЧРШ требует в дальнейшем более детального анализа клинических и функциональных результатов консервативного лечения с использованием компьютерной подбарографии и стабилотрии. В-третьих, для лучшей воспроизводимости результатов лечения необходима более детальная разработка стандартизированного протокола применяемых физических методов восстановительного лечения с их подробным описанием. Можно также утверждать, что требуется более длительный период наблюдения за пациентами после консервативного лечения ОА ПФС1 с подробной оценкой рентгенологических параметров в динамике.

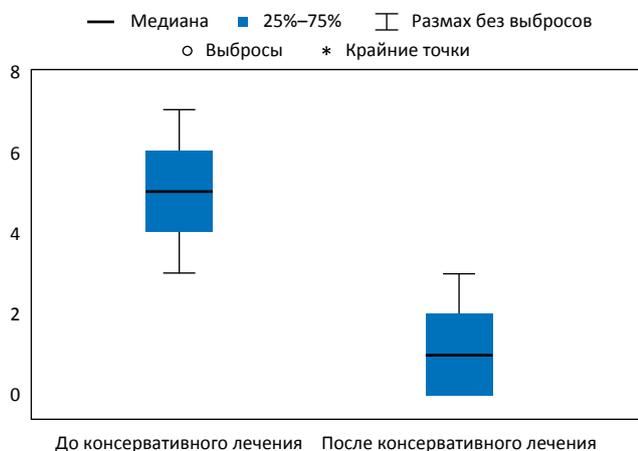


Рис. 9. Динамика боли по ЧРШ

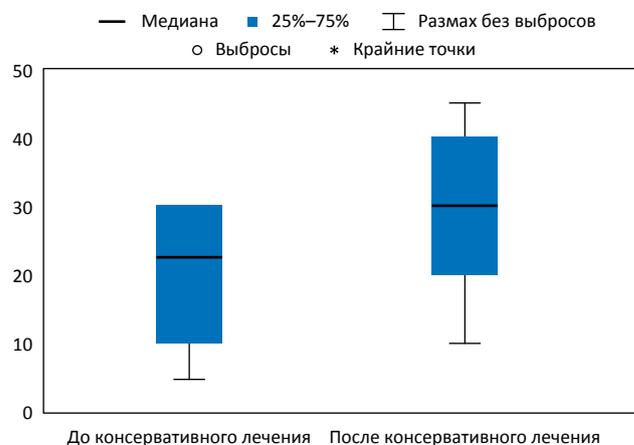


Рис. 10. Динамика объема тыльного сгибания в ПФС1

Заключение

Использование комплексного и структурированного подхода в терапии ОА ПФС1 с применением физических методов восстановительного лечения показало его высокую эффективность на ранних стадиях заболевания с наличием 96% положительных результатов по оценке пациентов; медиана AOFAS для переднего отдела стопы по окончании курса составила 87 баллов, медиана итогового показателя повседневной функциональной активности по FAAM – 98%, показатель спортивной активности – 97%.

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

- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2163–2196. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2
- Jordan K, Clarke AM, Symmons DP, Fleming D, Porcheret M, Kadam UT, et al. Measuring disease prevalence: a comparison of musculoskeletal disease using four general practice consultation databases. *Br J Gen Pract*. 2007;57(534):7–14.
- Canseco K, Long J, Marks R, Khazzam M, Harris G. Quantitative characterization of gait kinematics in patients with hallux rigidus using the Milwaukee Foot Model. *J Orthop Res*. 2008;26(4):419–427. doi: 10.1002/jor.20506
- Camasta CA. Hallux limitus and hallux rigidus. Clinical examination, radiographic findings, and natural history. *Clin Podiatr Med Surg*. 1996;13(3):423–448.
- Zammit GV, Menz HB, Munteanu SE, Landorf KB. Plantar pressure distribution in older people with osteoarthritis of the first metatarsophalangeal joint (hallux limitus/rigidus). *J Orthop Res*. 2008;26(12):1665–1669. doi: 10.1002/jor.20700
- Menz HB, Levinger P, Tan JM, Auhl M, Roddy E, Munteanu SE. Rocker-sole footwear versus prefabricated foot orthoses for the treatment of pain associated with first metatarsophalangeal joint osteoarthritis: Study protocol for a randomised trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:86. doi: 10.1186/1471-2474-15-86
- Coughlin MJ, Shurnas PS. Hallux rigidus: Demographics, etiology, and radiographic assessment. *Foot Ankle Int*. 2003;24(10):731–743.
- Бережной СЮ. Артроз первого плюснефалангового сустава: чрескожное оперативное лечение, выбор хирургической методики, клинко-рентгенологическая классификация. *Травматология и ортопедия России*. 2017;23(1):8–22. [Berezhnoy SYU. First metatarsophalangeal joint osteoarthritis: Percutaneous surgery, choice of a surgical procedure, clinical and radiographic classification. *Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2017;23(1):8–22 (In Russ.)]. doi: 10.21823/2311-2905-2017-23-1-8-22
- Coughlin MJ, Shurnas PS. Treatment of hallux rigidus. Grading and long-term results of operative treatment. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85:2072–2088.
- Barnett S, Cunningham JL, West S. A comparison of vertical force and temporal parameters produced by an in-shoe pressure measuring system and a force platform. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2001;16(4):353–357.
- Gordillo-Fernández LM, Ortiz-Romero M, Valero-Salas J, Salcini-Macias JL, Benhamu-Benhamu S, Garcia-de-la-Peña R, et al. Effect by custom-made foot orthoses with added support under the first metatarso-phalangeal joint in hallux limitus patients: Improving on first metatarso-phalangeal joint extension. *Prosthet Orthot Int*. 2016;40(6):668–674.
- Becerro de Bengoa Vallejo R, Sanchez Gómez R, Losa Iglesias ME. Clinical improvement in functional hallux limitus using a cut-out orthosis. *Prosthet Orthot Int*. 2016;40(2):215–223. doi: 10.1177/0309364614550262
- Кубряк ОВ, Нечаев ВИ. Селекция влияющих факторов при подборе ортопедических стелек с использованием стабилόμεрии. *Спортивная медицина: наука и практика*. 2018;8(1):40–46. [Kubryak OV, Nechayev VI. Factors influencing stabilometry parameters of the individual standing on the different orthopedic insoles. *Sportivnaya meditsina: nauka i praktika = Sports medicine: research and practice*. 2018;8(1):40–46 (In Russ.)]. doi: 10.17238/ISSN2223-2524.2018.1.40
- Grady JF, Axe TM, Zager EJ, Sheldon LA. A retrospective analysis of 772 patients with hallux limitus. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2002;92(2):102–108.
- Welsh BJ, Redmond AC, Chockalingam N, Keenan AM. A case-series study to explore the efficacy of foot orthoses in treating first metatarsophalangeal joint pain. *J Foot Ankle Res*. 2010;3:17. doi: 10.1186/1757-1146-3-17
- MacFarlan AJH, Kilmartin TE. Conservative treatment of juvenile hallux valgus – A seven year prospective study. *Br J Podiatry*. 2004;4:101–105.
- Pinto D, Smith M, MacDonald C, Abbott J. Effects of manual physical therapy and exercise in mild hallux valgus: A single subject design. *J Man Manip Ther*. 2008;3(16):178–179.
- Shamus J, Shamus E, Gugel RN, Brucker BS, Skaruppa C. The effect of sesamoid mobilization, flexor hallucis strengthening, and gait training on reducing pain and restoring function in individuals with hallux limitus: A clinical trial. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2004;34(7):368–376. doi: 10.2519/jospt.2004.34.7.368
- Karasick D, Wapner KL. Hallux rigidus deformity: Radiologic assessment. *Am J Roentgenol*. 1991;157:1029–1033. doi: 10.2214/ajr.157.5.1927789
- Solan MC, Calder JD, Bendall SP. Manipulation and injection for hallux rigidus. Is it worthwhile? *Bone Joint J*. 2001;83(5):706–708. doi: 10.1302/0301-620x.83b5.11425
- Munteanu SE, Zammit GV, Menz HB. Effectiveness of intra-articular hyaluronan (Synvisc, hylan G-F 20) for the treatment of first metatarsophalangeal joint osteoarthritis: A randomized placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1838–1841. doi: 10.1136/ard.2011.153049
- Pons M, Alvarez F, Solana J. Sodium hyaluronate in the treatment of hallux rigidus. A single-blind, randomized study. *Foot Ankle Int*. 2007;28(1):38–42. doi: 10.3113/FAI.2007.0007
- Kon Kam King C, Loh Sy J, Zheng Q, Mehta KV. Comprehensive review of non-operative management of hallux rigidus. *Cureus*. 2017;9(1):e987. doi: 10.7759/cureus.987
- Caravelli S, Mosca M, Massimi S, Pungetti C, Russo A, Fuiano M, et al. A comprehensive and narrative review of historical aspects and management of low-grade hallux rigidus: Conservative and surgical possibilities. *Musculoskelet Surg*. 2018;102(3):201–211. doi: 10.1007/s12306-018-0530-3
- Епифанов ВА. Артроз суставов кисти и стопы: Клиника, диагностика, лечение. М.: МЕДпресс-информ;2005:128. [Epifanov VA. Arthrosis of the joints of the hand and foot: Clinic, diagnosis, treatment. Moscow: MEDpress-inform;2005:128 (In Russ.)].

26. Martin RL, Irrgang JJ, Burdett RG, Conti SF, van Swearingen JM. Evidence of validity for the Foot and Ankle Ability Measure (FAAM). *Foot Ankle Int.* 2005;26(11):968-983. doi: 10.1177/107110070502601113
27. Aggarwal A, Kumar S, Kumar R. Therapeutic management of the hallux rigidus. *Rehabil Res Pract.* 2012;2012:479046. doi: 10.1155/2012/479046
28. McSweeney S. First metatarsophalangeal joint osteoarthritis: A clinical review. *J Novel Physiotherapies.* 2016;6:293. doi: 10.4172/2165-7025.1000293
29. Zammit GV, Menz HB, Munteanu SE. Interventions for treating osteoarthritis of the big toe joint. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;9:CD007809. doi: 10.1002/14651858.CD007809.pub2
30. Brantingham JW, Chang MN, Gendreau DF, Price JL. The effect of chiropractic adjusting, exercises and modalities on a 32-year-old professional male golfer with hallux rigidus. *Clinical Chiropractic.* 2007;10(2):91-96. doi: 10.1016/j.clch.2007.03.001
31. Brantingham JW, Wood TG. Hallux rigidus. *J Chiropr Med.* 2002;1(1):31-37. doi: 10.1016/S0899-3467(07)60025-1

Ильченко Д.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6217-5522>

Ильин Д.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2493-4601>

Карданов А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2866-2295>

Ачкасов Е.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9964-5199>

Королев А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8769-9963>

Лобулярный панникулит как проявление панкреатита. Трудности диагностики

О.Н. Егорова¹, А.Л. Масловский², И.А. Зеленев², А.Н. Горячев², Б.С. Белов¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ГБУЗ СК «Пятигорская городская клиническая больница № 2» 357538, Российская Федерация, Пятигорск, ул. Адмиральского, 6

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

²Pyatigorsk City Clinical Hospital N 2 357538, Russian Federation, Pyatigorsk, Admiralskogo str., 6

Контакты: Егорова Ольга Николаевна, onegorova@yandex.ru

Contacts: Olga N. Egorova, onegorova@yandex.ru

Поступила 19.03.2021
Принята 02.07.2021

Клиническая картина лобулярного панникулита, ассоциированного с поражением поджелудочной железы, может широко варьировать, сопровождаясь поражением суставов и внутренних органов, что затрудняет диагностику заболевания. Приведено клиническое наблюдение торпидного течения панникулита с тотальным поражением органов и систем, наглядно иллюстрирующее возникающие в реальной терапевтической практике трудности дифференциальной диагностики и терапии.

Ключевые слова: лобулярный панникулит, панкреатический панникулит, диагностика, клинический случай
Для цитирования: Егорова ОН, Масловский АЛ, Зеленев ИА, Горячев АН, Белов БС. Лобулярный панникулит как проявление панкреатита. Трудности диагностики. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):471–477.

LOBULAR PANNICULITIS AS A MANIFESTATION OF PANCREATITIS. DIFFICULTIES IN DIAGNOSIS

Olga N. Egorova¹, Aleksandr L. Maslovsky², Igor A. Zelenov², Anton N. Goryachev², Boris S. Belov¹

The clinical picture of lobular panniculitis associated with damage to the pancreas can vary widely, accompanied by damage to the joints and internal organs, which complicates the diagnosis of the disease. A clinical observation of a torpid course of lobular panniculitis with total damage to organs and systems is presented, which clearly illustrates the difficulties of differential diagnosis and therapy that arise in real therapeutic practice.

Key words: lobular panniculitis, pancreatic panniculitis, diagnosis, clinical case

For citation: Egorova ON, Maslovsky AL, Zelenov IA, Goryachev AN, Belov BS, Lobular panniculitis as a manifestation of pancreatitis. Difficulties in diagnosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia=Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):471–477 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-471-477

Диагностика панникулитов (Пн) сопряжена со значительными трудностями в связи с многообразием этиологических факторов. Общность клинической и лабораторной симптоматики, отсутствие специфических для Пн тестов часто служат причиной как гипо-, так и гипердиагностики заболевания в клинической практике. Актуальность проблемы также обусловлена описанием и выделением новых нозологических форм, которые имеют сходную клиническую симптоматику, но требуют принципиально иных терапевтических подходов.

Единая общепринятая классификация Пн на сегодняшний день отсутствует. Ряд авторов предложили группировать Пн в зависимости от этиологии и патоморфологической картины. В соответствии с преобладанием воспалительных изменений в соединительнотканых перегородках (септах) или жировых дольках выделяют преимущественно септальный и/или лобулярный панникулиты (ЛПн). Оба типа Пн могут протекать с признаками васкулита и без такового, что находит отражение в клинической картине заболевания [1–3].

При ЛПн нередко отмечается атипичное и торпидное течение заболевания. Выделяют четыре клинические формы ЛПн: узловатую (Уф), бляшечную (Бф), инфильтративную (Иф) и мезентериальную (Мф). Поражение кожи и подкожной жировой клетчатки (ПЖК) при ЛПн, как правило, характеризуется распространенной локализацией

узлов на нижних и верхних конечностях, реже – на груди и животе; эти узлы сливаются с формированием конгломератов и обширных бляшек с неровными контурами и бугристой поверхностью, что наблюдается при Уф и Бф. Иногда узел вскрывается с выделением маслянисто-пенистой массы, формируются плохо заживающие изъязвления и атрофические рубцы, что характерно для Иф. При Мф в патологический процесс вовлекается жировая клетчатка забрюшинной области, сальника, реже – внутренних органов. Обычно узлы регрессируют в течение нескольких недель, оставляя «блюдцеобразные» западения кожи вследствие атрофии ПЖК, в которых могут откладываться кальцинаты [2–7].

Часто развитию ЛПн предшествуют лихорадка (до 41 °С), слабость, тошнота, рвота, снижение аппетита, полиартралгии, по поводу чего пациент обращается к терапевту.

Успех в диагностике Пн зависит от тщательно собранного анамнеза с указанием сведений о предшествующих заболеваниях, принимаемых лекарственных препаратах, фоновой патологии, а также от адекватной оценки клинической симптоматики, лабораторных показателей и выявления типичных морфологических изменений, которые способствуют верификации вариантов ЛПн [1, 3–5].

Изменения лабораторных показателей при ЛПн носят неспецифический характер, отражая наличие и выраженность

воспалительного процесса. И только определение уровня α -1-антитрипсина, амилазы и липазы, иммунологических показателей позволяет судить о варианте Пн, ассоциированном с дефицитом α 1-антитрипсина, панкреатическом Пн (ППн), люпус-Пн и т. д. [1–3, 5, 6].

Правильная интерпретация клинических, лабораторных и инструментальных данных при ЛПн имеет чрезвычайно важное значения в диагностике, прогнозировании и лечении заболевания. Она помогает корректно определить вариант Пн и выбрать адекватную тактику ведения пациента.

Приводим наблюдение из практики. Представленный клинический случай отражает всю сложность верификации данных и торпидность течения ЛПн.

Пациент Д., 47 лет, поступил в ревматологическое отделение ГБУЗ СК «Пятигорская городская клиническая больница № 2» 26.12.2019 с жалобами на выраженные боли и ограничение движений во всех группах суставов, максимально – в правом коленном и голеностопном суставах, а также в позвоночнике, на множественные распространенные резко болезненные уплотнения с изъязвлением и выделением жидкости, преимущественно на голенях и стопах, на отек стоп и выраженную общую слабость.

Anamnesis morbi. С 2018 г. пациент неоднократно проходил лечение в хирургическом отделении городской больницы по поводу острого ферментативного панкреатита. В ноябре 2019 г. без явных причин появилась боль в животе, усиливающаяся по ночам. Через 3 недели амбулаторного лечения в связи с нарастанием абдоминального болевого синдрома и лихорадки до 38 °С экстренно госпитализирован в хирургическое отделение по месту жительства, диагностирован острый ферментативный панкреатит, хронический пиелонефрит. При обследовании: гемоглобин (Hb) – 78 г/л; лейкоциты – 24×10^9 /л; тромбоциты – 378×10^9 /л; палочкоядерные нейтрофилы (п/я) – 1%; лимфоциты – 8%; СОЭ – 26 мм/ч; С-реактивный белок (СРБ) – 243,6 мг/л; протромбин по Квику – 92%; международное нормализованное отношение (МНО) – 1,12; глюкоза – 5,4 ммоль/л; аспартаминотрансфераза (АсТ) – 23 Ед/мл; аланинаминотрансфераза (АлТ) – 26 Ед/мл; креатинин – 112 мкмоль/л; α -амилаза – 1789 Ед/л; общий белок – 63 г/л. В анализах мочи: протеинурия – 0,562 г/л; диастаза – 4229 Ед/л; эритроцитурия – до 1 в поле зрения. Диаскинтест отрицательный. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости выявлены признаки панкреатита, хронического пиелонефрита и в левой боковой области живота – инфильтрат 12,0×6,5 мм. Электрокардиограмма (ЭКГ) и рентгенография органов грудной клетки – без патологии. На фоне проводимого лечения (цефтриаксон 2,0 г/сут., офлоксацин 200 мг/сут., раствор Рингера 400 мг/сут., платифиллин, витамины группы В и С) впервые возникли эритематозные узлы с изъязвлением на нижних конечностях, артрит (боль по числовой рейтинговой шкале – 2 балла) правого коленного и голеностопного суставов. В посевах крови выделен пиогенный стрептококк, в содержимом из язвенных дефектов кожи и ПЖК роста микрофлоры не отмечалось. При патоморфологическом исследовании уплотнения обнаружены очаги детрита в жировой ткани, очагово-лейкоцитарная инфильтрация, атипичных клеток не найдено. При компьютерной томографии (КТ) органов брюшной

полости и забрюшинного пространства отмечены признаки увеличения и диффузных изменений печени и поджелудочной железы, хронического пиелонефрита, пиелозктазии левой почки и инфильтрата в забрюшинном пространстве, распространяющегося до левой подвздошной области. Пациент проконсультирован ревматологом, предположительно диагностирован ППн. К ранее проводимой терапии впервые назначен метилпреднизолон в дозе 16 мг/сут. – без эффекта; сохранился выраженный суставной синдром, распространенные красные болезненные сливные узлы с изъязвлением и истечением жидкости. Пациент переведен в ревматологическое отделение для уточнения диагноза и коррекции терапии.

Anamnesis vitae. Туберкулез, вирусный гепатит и венерические заболевания отрицает. Страдает хроническим рецидивирующим панкреатитом в стадии обострения и злоупотребляет алкоголем.

При осмотре состояние средней тяжести, температура тела 37,3–37,8 °С, самообслуживание резко затруднено. Увеличение периферических подчелюстных, подмышечных и паховых лимфоузлов, безболезненных при пальпации. Распространенные болезненные (по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 80–90 мм) эритематозные одиночные и сливные уплотнения размером от 1 до 5 см на нижних и верхних конечностях, а также на туловище (рис. 1). Некоторые уплотнения – с геморрагическим компонентом и изъязвлением с выделением «шоколадоподобной» массы. Полиартрит с максимальной функциональной недостаточностью в коленных и голеностопных суставах. В легких перкуторно легочный звук, дыхание жесткое, хрипов нет, число дыхательных движений – 17 в мин. Граница относительной тупости сердца слева – 2 см кнаружи от срединно-ключичной линии. Сердечные тоны ритмичные, приглушены, число сердечных сокращений (ЧСС) – 90 в мин, артериальное давление (АД) – 140/85 мм рт. ст. Язык влажный, чистый. Живот при пальпации мягкий, болезненный в эпигастральной области. Печень при пальпации выступает на 2 см из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Синдром «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. Стул и диурез обычные, без патологических изменений. Отеки голеней и стоп.

Лабораторные данные: Hb – 105 г/л; лейкоциты – 27×10^9 /л; тромбоциты – 480×10^9 /л; п/я – 13%; лимфоциты – 3%; СОЭ – 39 мм/ч; СРБ – 99 мг/л; протромбин по Квику – 65,3%; МНО – 1,12; глюкоза – 6,8 ммоль/л; АсТ – 27,8 Ед/мл; АлТ – 27,9 Ед/мл; щелочная фосфатаза – 325 Ед/л; α -амилаза – 1055,4 Ед/л; общий белок – 56 г/л; лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – 698,1 Ед/л. В анализах мочи: эритроцитурия – до 12 в поле зрения. ЭКГ показала синусовый ритм; ЧСС – 97 в минуту; электрическая ось сердца не отклонена; изменения миокарда нижней стенки. По данным УЗИ органов брюшной полости выявлены гепатомегалия (левая доля – 93 мм, правая – 169 мм), диффузные изменения печени, киста левой доли. Поджелудочная железа увеличена в размере (головка – 40 мм, тело – 29 мм, хвост – 32 мм), контур неровный, диффузно изменена. Паренхима почек диффузно изменена, киста правой почки. Спленомегалия (155×59 мм). Признаки нарушения уродинамики слева. При КТ органов грудной клетки выявлены воздушные буллы в верхушках легких. По данным доплерэхокардиографии отмечается расширение всех камер сердца; гипертрофия миокарда

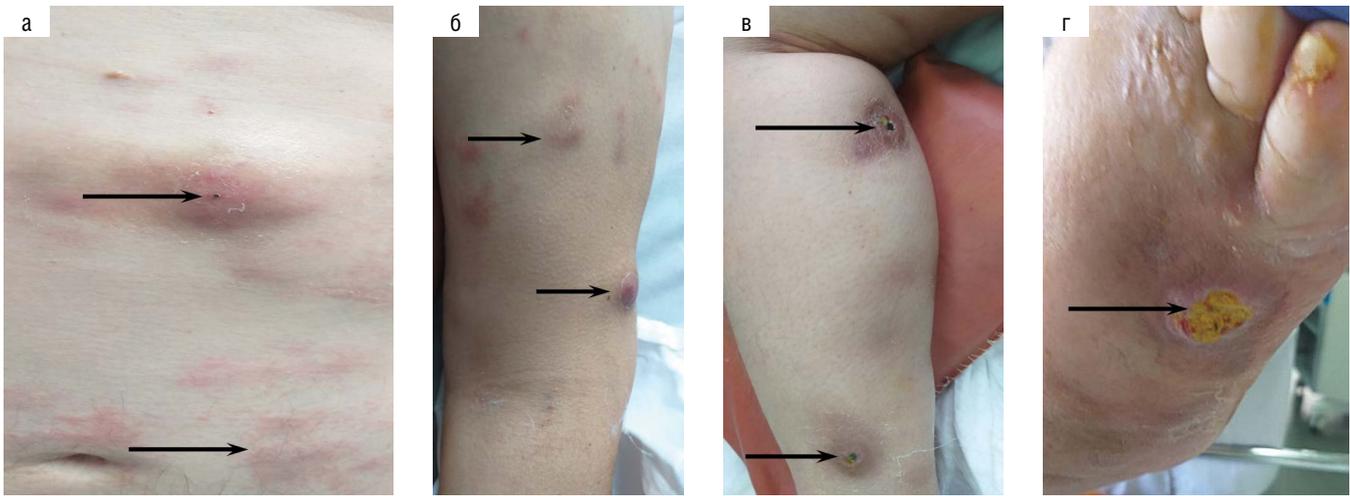


Рис. 1. Распространенные уплотнения (показаны стрелкой): **а** – на передней брюшной стенке; **б** – на задней поверхности правого бедра; **в** – на левой голени, уплотнения в стадии заживления после истечения жидкостной массы; **г** – изъязвившееся уплотнение на правой стопе

левого желудочка без нарушения сократимости; регургитация на митральном, трикуспидальном клапанах; умеренная легочная гипертензия; следы жидкости в перикарде. Диагностирован идиопатический ЛПн (болезнь Вебера – Крисчена) Иф и хронический панкреатит в стадии обострения. Проводимая парентеральная терапия глюкокортикоидами (ГК) в суммарной дозе 1500 мг с последующим ежедневным пероральным их приемом по 30 мг, а затем по 60 мг в сочетании с метотрексатом внутримышечно (в/м) по 10 мг/нед., затем – по 15 мг/нед., гепатопротекторами, ферментными и антиферментными, антибактериальными, сосудистыми и обезболивающими препаратами оказалась неэффективной. Появлялись новые уплотнения с изъязвлением и выделением коричневой жидкости до 150 мл (из уплотнения на левой голени). Отмечались множественные болезненные (90–100 мм по ВАШ) узлы на бедрах, передней брюшной стенке и верхних конечностях. Прогрессировал полиартрит, нарастала сердечная недостаточность. При обследовании в динамике: Нб – 76 г/л; лейкоциты – $3,8 \times 10^9$ /л; тромбоциты – 401×10^9 /л; п/я – 21%; лимфоциты – 16%; СОЭ – 22 мм/ч; СРБ – 97 мг/л; протромбин по Квику – 38,4%; МНО – 1,61; глюкоза – 6,8 ммоль/л; АсТ – 165,3 Ед/мл; АлТ – 58 Ед/мл; α -амилаза – 364,7 Ед/л; креатинин крови – 118,2 мкмоль/л; общий белок – 43,5 г/л. В анализах мочи: эритроцитурия – до 4 в поле зрения и однократно гиалиновая и зернистая цилиндрурия – до 2 в поле зрения. В посеве крови выявлен пиогенный стрептококк. Данные ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости и рентгенографии – без выраженной динамики. Продолжена терапия ГК в дозе 60 мг/сут., антибактериальными (кларитромицин 1 г/сут.), сосудистыми, ферментативными и обезболивающими средствами, человеческим иммуноглобулином; метотрексат отменен. Однако состояние пациента продолжало ухудшаться. В анализах сохранялось высокое содержание СРБ – 97 мг/л; АсТ – 67 Ед/мл; АлТ – 43,6 Ед/мл; ЛДГ – 1768,7 Ед/л; п/я – 19%; Нб – 66 г/л; лейкоциты 1×10^9 /л; общий белок – 47,2 г/л. Медицинские документы пациента переданы для консультации в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; высказано предположение о ППн или ПППП-синдроме, который характеризуется сочетанием панкреатита, Пн, полиартрита и полисерозита [8, 9]. Рекомендовано продолжить терапию со снижением

ежедневной дозы ГК с 60 до 30 мг/сут. с неоднократным парентеральным введением ГК в суммарной дозе 1,0 г, присоединением колониестимулирующих препаратов. При динамическом обследовании: Нб – 78 г/л; лейкоциты – $14,9 \times 10^9$ /л; тромбоциты – 360×10^9 /л; п/я – 2%, лимфоциты – 6%; СОЭ – 3 мм/ч; СРБ – 93 мг/л; протромбин по Квику – 38,5%; МНО – 1,41; АсТ – 66 Ед/мл; АлТ – 51,7 Ед/мл; глюкоза – 7,8 ммоль/л. Однако значительно повысились уровни амилазы – до 12270 Ед/л и ЛДГ – до 2516,5 Ед/л, а также протеинурия – до 1,0 г/л. Эритроцитурия (до 4 в поле зрения) и цилиндрурия (до 1 в поле зрения) сохранялась. При КТ диагностирована правосторонняя междолевая пневмония, динамическая тонкокишечная непроходимость. УЗИ внутренних органов подтвердило ранее выявленную патологию с признаками свободной жидкости в брюшной полости, расширением петель тонкого кишечника с инфильтративными изменениями его стенок. Несмотря на проводимое лечение, нарастала тяжесть состояния, и вследствие прогрессирующей полиорганной недостаточности 23.01.2020 наступил летальный исход в результате развития тромбоэмболии легочной артерии и ее ветвей.

При макроскопическом патологоанатомическом исследовании обнаружены множественные распространенные светло-желтые очаги в брыжейке кишечника (рис. 2а), перикарде (рис. 2б), по внутренней поверхности грудной клетки (рис. 2в). Причиной смерти явилась тромбоэмболия легочной артерии вследствие отрыва тромботических масс из ушка правого предсердия (рис. 2г).

Микроскопическое исследование показало многообразную картину системного поражения органов. В ткани брыжейки обнаружены фокусы липонекроза с выраженной лейкоцитарной инфильтрацией и значительным содержанием эозинофилов (рис. 3а). Аналогичные участки жирового некроза с умеренной лейкоцитарной инфильтрацией выявлены в перикарде (рис. 3б), нефротелии проксимальных канальцев почки (рис. 3в) и гепатоцитов (рис. 3г). В поджелудочной железе определялись признаки хронического панкреатита с развитием соединительнотканых септ в интерстиции (рис. 4а). При этом в эндокринной и экзокринной частях органа сохранялись островки Лангерганса (рис. 4б). Гистологические

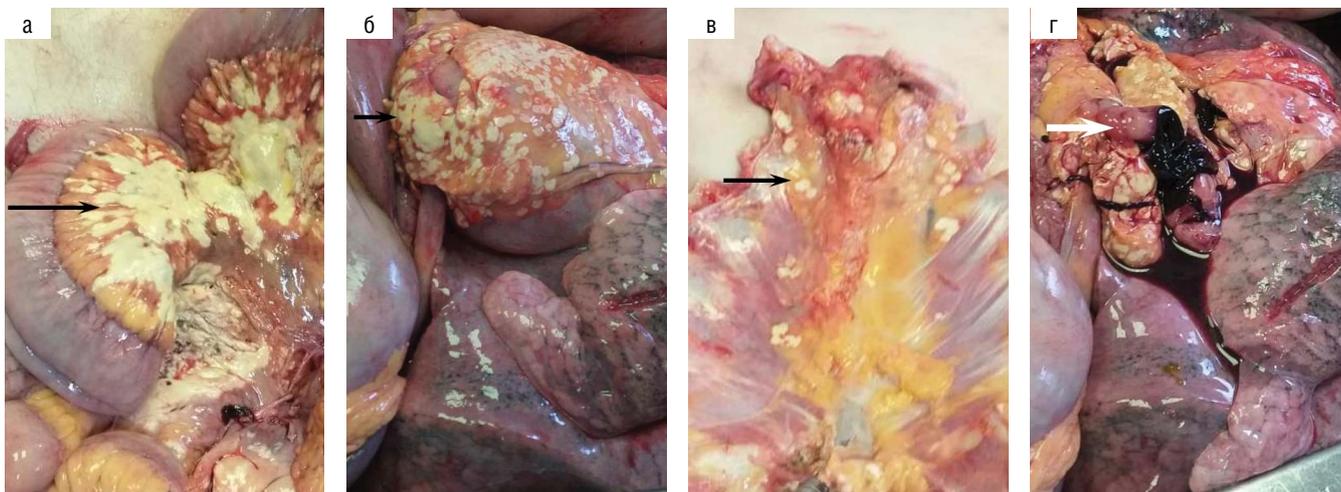


Рис. 2. Участки жирового некроза (показаны стрелкой) внутренних органов выявленные при аутопсии: **а** – жировая ткань брыжейки тонкого и толстого кишечника; **б** – жировая ткань перикарда; **в** – жировая ткань внутренней поверхности передней грудной стенки; **г** – тромбоз эмболия легочной артерии (показана стрелкой)

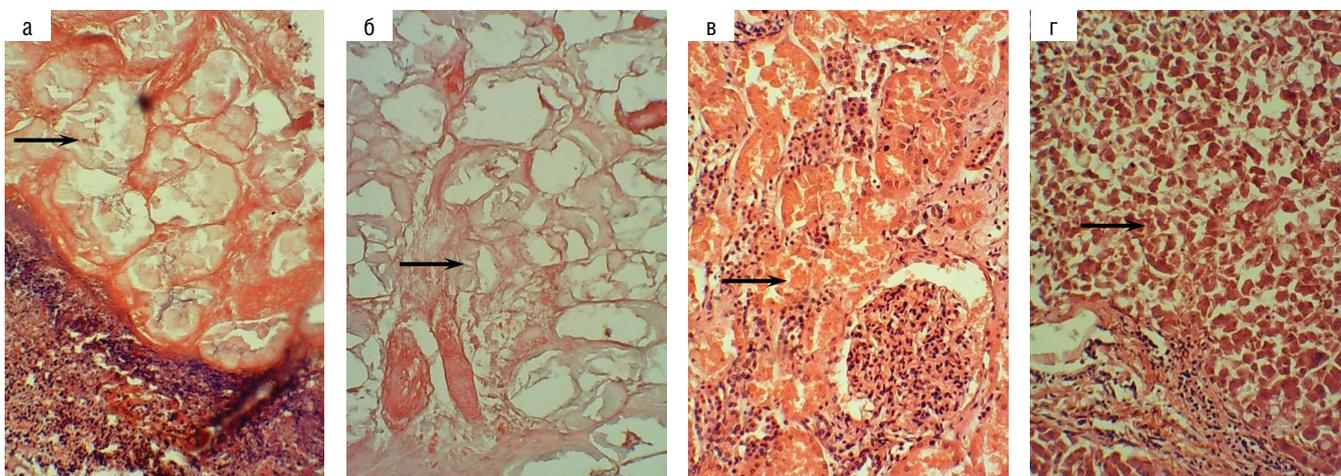


Рис. 3. Микроскопическое исследование аутопсийного материала: **а** – стеатонекроз брыжейки – жировые вакуоли, заполненные слабо-эозинофильными массами, реактивная лейкоцитарная инфильтрация; **б** – стеатонекроз перикарда с тромбированными сосудами (показан стрелкой); **в** – некротический нефроз – кариолизис проксимального нефротелия (показан стрелкой); **г** – некротические изменения в печени – тотальный некроз гепатоцитов (показан стрелкой). Ув. 10×10, окраска гематоксилином и эозином

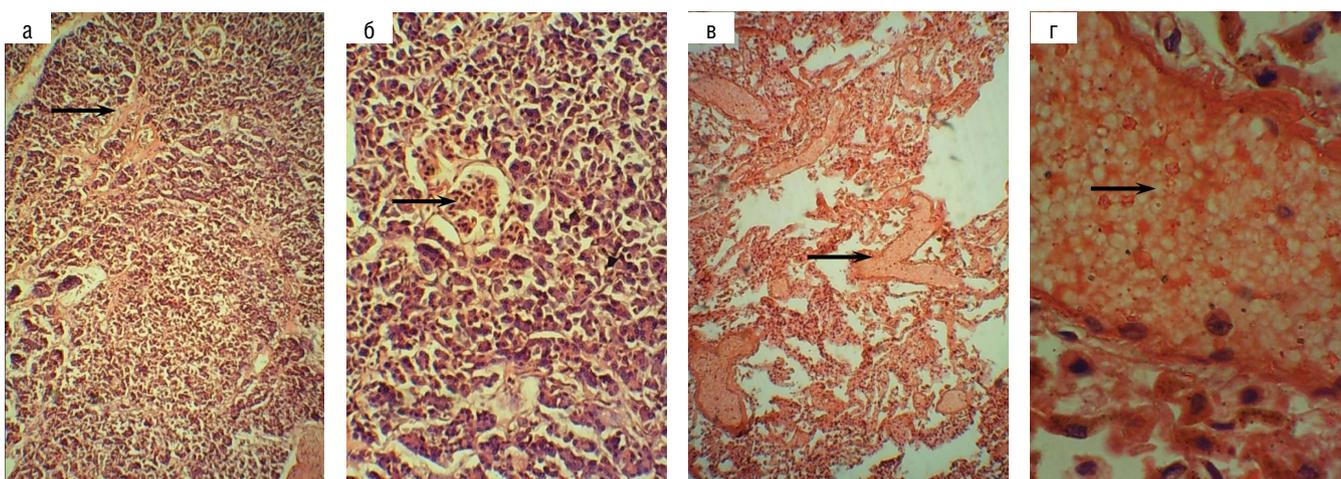


Рис. 4. Микроскопическое исследование аутопсийного материала: **а** – участки соединительной ткани (показаны стрелкой) в интерстиции поджелудочной железы, ув. 4×10; **б** – сохранность экзокринного эпителия и островков Лангерганса поджелудочной железы (показаны стрелкой), ув. 10×10; **в** – тромбоз сосудов микроциркуляторного русла легких (показан стрелкой), ув. 4×10; **г** – лизированные эритроциты в сосудах легких (показаны стрелкой), ув. 40×10. Окраска гематоксилином и эозином

признаки внутрисосудистого свертывания крови в виде микротромбов обнаружены в перикарде (рис. 3б) и сосудах микроциркуляторного русла легких (рис. 4в) На рисунке 4г представлены красные эритроцитарные тромбы в сосудистом русле, причем большое количество эритроцитов – с потерянными тинкториальными свойствами (вышелоченные эритроциты с пустой цитоплазмой).

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение свидетельствует о сложности верификации варианта ЛПн с полиорганной патологией, тотальным поражением жировой ткани органов и торпидным течением заболевания. Анализируя клинические, лабораторные инструментальные данные, следует подчеркнуть мужской пол, возраст 47 лет, злоупотребление алкоголем, хронический панкреатит в стадии обострения, инфильтративно-мезентериальную форму ЛПн, полиартрит и полисерозит. Динамика данных обследования подтверждала системный процесс в терминальной стадии заболевания. В ходе наблюдения за больным обсуждались два варианта ЛПн: идиопатический ЛПн (ИЛП) и ППн, – которые характеризуются сходным симптомокомплексом, что затрудняло интерпретацию данных.

Особый интерес в представленном клиническом примере представляют дебют заболевания на фоне значительного повышения уровня α -амилазы и в дальнейшем выявление в забрюшинном пространстве инфильтрата, распространяющегося до левой подвздошной области, что соответствует Мф ЛПн или мезентериальному Пн (МПн). Ряд авторов предполагают иммунопатологическую природу МПн, провоцирующими факторами которого могут быть травма или хирургические вмешательства, поражение желудочно-кишечного тракта (дивертикулез кишечника, хронический колит, панкреатит), пиелонефрит, онкопатология, ревматические заболевания и т. д. [10, 11]. МПн развивается преимущественно у мужчин в возрасте 35–75 лет [11]. У большинства пациентов с брыжеечным Пн заболевание протекает бессимптомно или с неспецифическими проявлениями: боль в животе, тошнота, рвота, лихорадка, асцит и плевральный выпот [10, 12]. Лабораторные данные неспецифичны, возможно увеличение СОЭ и анемия [10–12].

Уникальность нашего наблюдения состоит в том, что наряду с Мф у пациента выявлена Иф, которая характеризуется торпидным течением, а сочетание двух форм часто определяет неблагоприятный исход заболевания. Анализ литературных данных [2–4] и результаты нашего наблюдения за пациентами с Иф при ИЛП [5] позволили обозначить круг для дифференциальной диагностики: Пн, ассоциированный с α 1-антитрипсиновой недостаточностью; люпус-Пн; Пн при дерматомиозите; кристаллический (подагрический) Пн; постинъекционный Пн; кальцифилаксия и ППн.

Заболеваемость ППн составляет 2–3 % [2, 3, 13, 14]. Он встречается преимущественно у мужчин в возрасте 40–60 лет с хроническим алкоголизмом [15, 16], дебютом новообразований [17], псевдокистами и/или свищами сосудов поджелудочной железы [8, 18]. Впервые ППн описан в 1883 г. австрийским патологоанатомом Н. Chiari [19].

ППн характеризуется триадой синдромов – это панкреатит, Пн и полиартрит, совокупность которых в литературе обозначают как «Панкреатит-Панникулит-Полиартрит-синдром» или «ППП-синдром» [9, 20, 21]. Значительно реже можно встретить сочетание поражения поджелудочной железы, ПЖК, суставов и полисерозита, что характеризует клиническую картину ПППП-синдрома [8, 9]. Смертность от ППП/ПППП-синдрома, связанного с острым и хроническим панкреатитом, составляет приблизительно 24–40%, в то время как смертность от рака поджелудочной железы – 74% [22, 23]. Раннее выявление взаимосвязи между заболеванием поджелудочной железы, панникулитом и артритом имеет решающее значение для прогноза заболевания.

Патогенез заболевания неизвестен, но большинство авторов считают, что прямая секреция панкреатических ферментов в кровотоки вызывает системный жировой некроз, особенно в ПЖК и костно-суставной системе [22, 23]. Некоторые авторы предполагают, что артрит обусловлен свободными жирными кислотами, которые высвобождаются в сустав, после того как липолитические панкреатические ферменты гидролизуют триглицериды в суставе вблизи костного мозга [2, 8, 22, 23].

Клиническая картина Пн при ППП/ПППП-синдроме характеризуется эритематозными красно-коричневыми, нередко болезненными уплотнениями (0,5–5 см) на нижних конечностях, которые могут распространяться на туловище при прогрессировании заболевания. При изъязвлении уплотнения секретируется стерильное «маслянистое, коричневое, вязкое» содержимое [9, 17]. Суставной синдром как бы «преследует» Пн симметричным полиартритом (реже – моноартритом) голеностопных, коленных, локтевых, плечевых и мелких суставов кистей [2, 16]. Аналогичную картину Пн с поражением суставов мы наблюдали в нашем случае.

Важные данные получены при аутопсии и патоморфологическом исследовании. Выявление распространенного характера поражения жировой ткани свидетельствует о процессах липолиза, сопровождающихся резким повышением уровня свободных жирных кислот и их натриевых солей, обладающих резко щелочной реакцией, что проявлялось способностью к оксифильному окрашиванию. Резорбция кислотного-солевого конгломерата из зоны стеатонекроза в системный кровоток приводит к распространению токсичных продуктов, способных к омылению и эмульгированию мембран интактных клеток, что ведет к повреждению кишечного барьера, содействуя транслокации бактерий и бактериальных токсинов. В свою очередь бактериальные экзо- и эндотоксины являются хемоаттрактантами для иммунокомпетентных клеток. Вероятно, именно поэтому для участков жирового некроза в брыжейке характерна выраженная лейкоцитарная реакция, отсутствующая в жировой клетчатке перикарда, являющегося нормально-стерильным органом.

Нарастающая жирно-кислотная токсемия приводит к повреждению мембран клеток высоконагруженных функционально активных паренхиматозных органов, что гистологически проявляется в виде некроза нефротелия проксимальных канальцев почки (рис. 3в) и гепатоцитов в печени (рис. 3г). Выявленные морфологические изменения в поджелудочной железе свидетельствуют о периодических приступах острого воспаления, очаги которого по стихании процесса подвергаются стромальной

организации. Однако сохранность эндокринной и экзокринной тканей органа подтверждает гипотезу об опосредованном участии поджелудочной железы в качестве фактора, провоцирующего сенсбилизацию иммунной системы к жировой ткани, но прямо не участвующего в индукции висцерального и париетального стеатонекроза за счет процессов панкреонекроза.

Опасность интоксикации свободными жирными кислотами, помимо собственно органной патологии, заключается в повреждении эндотелия сосудов, мембран клеток крови, что ведет к тотальному внутрисосудистому свертыванию крови. Данные процессы могут привести к отрыву тромботических масс и тромбоэмболии легочной артерии, что и привело к летальному исходу в данном клиническом наблюдении.

Лечение ИЛП и ППП/ПППП-синдрома недостаточно разработано и проводится эмпирически [2–5, 8, 9, 16, 18, 20]. Определенное дифференциально-диагностическое значение может иметь результат применения ГК, которые в средних и больших дозах тормозят прогрессирование ИЛП [3–5], тогда как при ППП/ПППП-синдроме они оказывают непродолжительный эффект на Пн и полиартрит [2, 9, 15, 16]. Этиотропное лечение ППП/ПППП-синдрома зависит от заболевания поджелудочной железы и включает терапию острого

или хронического панкреатита, а также хирургические вмешательства — резекцию псевдокиста или устранение стеноза панкреатического протока [2, 16–18, 24].

Постепенно накапливаются отдельные клинические наблюдения, свидетельствующие о сложности дифференциального диагноза и выбора тактики лечения вариантов ЛПн, в частности ИЛП и ППП/ПППП-синдрома, как и в представленном нами случае.

Таким образом, ЛПн является редким и трудным для диагностики заболеванием. Представленные данные подчеркивают необходимость междисциплинарного сотрудничества ревматологов, хирургов, гастроэнтерологов и т. д. для совершенствования диагностики и лечения редких вариантов Пн.

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 и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Requena L, Yus ES. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(2):163-183. doi: 10.1067/mjd.2001.114736
- Requena L, Yus ES. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(3):325-361. doi: 10.1067/mjd.2001.114735
- Wick MR. Panniculitis: A summary. *Semin Diagn Pathol*. 2017;34(3):261-272. doi: 10.1053/j.semdp.2016.12.004
- Вербенко ЕВ (ред.). Клиника, дифференциальная диагностика и лечение спонтанного панникулита: методические рекомендации для врачей. М.;1975:18-36. [Verbenko EV (ed.). Clinic, differential diagnosis and treatment of spontaneous panniculitis: guidelines for physicians. Moscow;1975:18-36 (In Russ.)].
- Егорова ОН, Белов БС, Глухова СИ, Раденска-Лоповок СГ Идиопатический лобулярный панникулит, как общеклиническая проблема. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):49-53. [Egorova ON, Belov BS, Glukhova SI, Radenska-Lopovok SG Idiopathic lobular panniculitis as a general clinical problem. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(5):49-53 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000187
- Hansen CB, Callen JP. Connective tissue panniculitis: Lupus panniculitis, dermatomyositis, morphea/scleroderma. *Dermatol Ther*. 2010;23(4):341-349. doi: 10.1111/j.1529-8019.2010.01334.x
- Tibana TK, Santos RFT, Camilo DMR, Marchiori E, Nunes TF. Mesenteric panniculitis in a patient with rheumatoid arthritis. *Radiol Bras*. 2019;52(4):277-278. doi: 10.1590/0100-3984.2017.0209
- Jo S, Song S. Pancreatitis, panniculitis, and polyarthritis syndrome caused by pancreatic pseudocyst: A case report. *World J Clin Cases*. 2019;7(18):2808-2814. doi: 10.12998/wjcc.v7.i18.2808
- Ferri V, Ielpo B, Duran H, Diaz E, Fabra I, Caruso R, et al. Pancreatic disease, panniculitis, polyarthritis syndrome successfully treated with total pancreatectomy: Case report and literature review. *Int J Surg Case Rep*. 2016;28:223-226. doi: 10.1016/j.ijscr.2016.09.019
- Jiang QW, Wang FD, Wang WZ, Wu X, Shu HJ, Li JN, et al. An analysis of clinical characteristics of twelve cases of mesenteric panniculitis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2017;56(2):112-115. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.02.006
- Meeyur Aravamudan V, Khan SR, Natarajan SK, Hussain I. The complex relationship between mesenteric panniculitis and malignancy — A holistic approach is still needed to understand the diagnostic uncertainties. *Cureus*. 2019;11(9):5569. doi: 10.7759/cureus.5569
- Badet N, Sailley N, Briquez C, Paquette B, Vuitton L, Delabrousse É. Mesenteric panniculitis: still an ambiguous condition. *Diagn Interv Imaging*. 2015;96:251-257. doi: 10.1016/j.diii.2014.12.002
- Graham PM, Altman DA, Gildenberg SR. Panniculitis, pancreatitis, and polyarthritis: A rare clinical syndrome. *Cutis*. 2018;101:34-37.
- Francombe J, Kingsnorth AN, Tunn E. Panniculitis, arthritis and pancreatitis. *Br J Rheumatol*. 1995;34(7):680-683. doi: 10.1093/rheumatology/34.7.680
- Segurado Rodríguez A, Guerra Tapia A, Jaén Olasolo P. Panniculitis pancreática: Estudio de 12 casos y valoración comparativa de sus caracteres epidemiológicos, clínicos, histopatológicos y terapéuticos. *Actas Dermosifiliogr*. 1999;90:227-234.
- Kim EJ, Park MS, Son HG, Oh WS, Moon KW, Park JM, et al. Panniculitis, panniculitis, and polyarthritis syndrome simulating cellulitis and gouty arthritis. *Korean J Gastroenterol*. 2019;74(3):175-182. doi: 10.4166/kjg.2019.74.3.175
- de Frutos Rosa D, Espinosa Taranilla L, González de Canales de Simón P, Vélez Velázquez MD, Guirado Koch C. Pancreatic panniculitis as a presentation symptom of acinar cell carcinoma. *Rev Esp Enferm Dig*. 2018;110(6):448-450. doi: 10.17235/reed.2018.5203/2017
- Fernández-Sartorio C, Combalia A, Ferrando J, Alsina M, Iranzo P, Estrach T, et al. Pancreatic panniculitis: A case series from a tertiary university hospital in Spain. *Australas J Dermatol*. 2018;59:269-272. doi: 10.1111/ajd.12842
- Chiari H. Über die sogenannte fettnekrose. *Prag. Med. Wochenschr*. 1883;8:255-256.
- Dieker W, Derer J, Henzler T, Schneider A, Rückert F, Wilhelm TJ, et al. Pancreatitis, panniculitis and polyarthritis (PPP-) syndrome caused by post-pancreatitis pseudocyst with

- mesenteric fistula. Diagnosis and successful surgical treatment. Case report and review of literature. *Int J Surg Case Rep.* 2017;31:170-175. doi: 10.1016/j.ijscr.2017.01.037
21. Graham PM, Altman DA, Gildenberg SR. Panniculitis, pancreatitis, and polyarthritis: A rare clinical syndrome. *Cutis.* 2018;101(1):34-37.
22. Arbeláez-Cortés A, Vanegas-García AL, Restrepo-Escobar M, Correa-Londoño LA, González-Naranjo LA. Polyarthritis and pancreatic panniculitis associated with pancreatic carcinoma: Review of the literature. *J Clin Rheumatol.* 2014;20: 433-436. doi: 10.1097/RHU.0000000000000181
23. Narváez J, Bianchi MM, Santo P, de la Fuente D, Ríos-Rodríguez V, Bolao F, et al. Pancreatitis, panniculitis, and polyarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39:417-223. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.10.001
24. Lee S. Pancreatitis, panniculitis, and polyarthritis syndrome simulating cellulitis and gouty arthritis. *Korean J Gastroenterol.* 2019;74(3):175-182. doi: 10.4166/kjg.2019.74.3.175

Егорова О.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4846-5531>

Масловский А.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3348-5596>

Зеленов И.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7948-6167>

Горячев А.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4638-9376>

Белов Б.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>

Тезисы VIII Съезда ревматологов России с международным участием «Ревматология 2021: мультидисциплинарные и междисциплинарные проблемы», посвященного 30-летию образования Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»

ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ ЭКСПРЕССИИ ИНТЕРФЕРОН-СТИМУЛИРОВАННЫХ ГЕНОВ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ БИОАНАЛОГОМ РИТУКСИМАБА (АЦЕЛЛБИЯ) У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Авдеева А.С., Четина Е.В., Маркова Г.А.,
Насонов Е.Л.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Интерфероны (ИФН) типа I представляют большую группу цитокинов, с одной стороны, подавляющих репликацию вирусов и координирующих врожденный и приобретенный антиинфекционный иммунный ответ, а с другой – участвующих в развитии аутоиммунитета и аутовоспаления. Гиперпродукция ИФН типа I при заболеваниях человека получила название «ИФН типа I генный автограф» (Type I IFN gene signature, IFNGS).

Цель: оценить информативность оценки IFNGS для прогнозирования эффективности терапии биоаналогом ритуксимаба (РТМ) (Ацеллбия) у пациентов с ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы

Обследовано 20 больных РА (18 женщин, медиана возраста – 61,5 (54–66,5) года; медиана длительности заболевания – 39,5 (20–84) мес.; DAS28 – 5,6 (4,9–6,8)). Всем больным проведено 2 инфузии РТМ в суммарной дозе 1200 мг. Для оценки IFNGS были отобраны 5 генов (*IFI44L*, *MX1*, *IFIT1*, *RSAD2*, *EPSTI1*). Экспрессию *IFI44L* и *IFIT1* определить не удалось, и в дальнейшем анализе учитывались три гена (*MX1*, *EPSTI1*, *RSAD2*). IFNGS был рассчитан как среднее значение экспрессии трех выбранных генов. Контрольную группу составили 20 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными.

Результаты/обсуждение

У пациентов с РА исходный уровень экспрессии *MX1* – 11,48 (5,45–19,38), *EPSTI1* – 12,83 (5,62–19,64), *RSAD2* – 5,16 (2,73–10,4) и *IFNGS* – 10,3 (5,18–17,12), что было статистически значимо выше по сравнению со здоровыми донорами – 1,26 (0,73–1,6), 1,06 (0,81–1,48), 0,93 (0,72–1,19) и 1,09 (0,92–1,42) соответственно ($p < 0,05$). IFNGS был обнаружен у 15 (75%) пациентов, отсутствовал у 5 (15%) больных. Применение РТМ сопровождалось статистически значимым снижением активности заболевания у уровня острофазовых показателей (скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок) через 12 и 24 недели терапии ($p < 0,05$). Среди пациентов с низким IFNGS ($n=5$) отмечалось более выраженное снижение активности заболевания к 24-й неделе терапии по сравнению с группой больных, у которых он был повышен

(Δ DAS28 – 3,45 (2,94–3,69) и 1,02 (0,5–2,02) соответственно; $p < 0,05$); все пациенты этой группы ответили на терапию. Все пациенты, не ответившие на терапию, имели повышенную экспрессию ИФН-стимулированных генов.

Выводы/заключение

У пациентов с РА выявлена повышенная экспрессия ИФН-стимулированных генов по сравнению со здоровыми донорами. Низкий уровень экспрессии ИФН-стимулированных генов ассоциируется с большей эффективностью терапии РТМ.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНТИТЕЛ К ЦИТРУЛЛИНИРОВАННЫМ БЕЛКАМ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Авдеева А.С., Черкасова М.В., Насонов Е.Л.
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Группа антител к цитруллинированным белкам (АЦБ) включает в себя антитела к цитруллинированному фибриногену, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антитела к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ), антитела к цитруллинированной α -энолазе. В настоящее время из группы АЦБ в клинической практике наиболее широко используется определение содержания АЦЦП и АМЦВ.

Цель: оценить взаимосвязь АЦБ с активностью заболевания, развитием деструктивных изменений в суставах и динамикой на фоне различных схем терапии.

Материал и методы

В исследование включено 232 пациента с диагнозом ревматоидный артрит (РА); в динамике были обследованы 187 пациентов из которых 90 имели раннюю стадию заболевания (74 женщины; медиана возраста – 53,0 (38,0–58,5) года, медиана длительности заболевания – 5,0 (4,0–9,0) мес., медиана DAS28 – 5,3 (4,4–6,1)) и 142 – развернутую стадию болезни (123 женщины; медиана возраста – 51,0 (43,0–60,0) года, медиана длительности заболевания – 56,0 (24,0–96,0) мес., медиана DAS28 – 6,2 (5,5–6,8)). Пациенты с ранним РА получали метотрексат (МТ) подкожно в средней дозе 17,5 мг в неделю. Пациенты с развернутым РА получали анти-В-клеточную терапию: 34 пациента – оригинальный ритуксимаб (РТМ), 20 пациентов – биоаналог РТМ, 43 больных – тоцилизумаб (ТЦЗ) совместно с базисными противовоспалительными препаратами. Содержание АЦЦП и АМЦВ в сыворотке крови измеряли методом иммуоферментного анализа.

Результаты/обсуждение

Среди пациентов с ранним РА высокопозитивный уровень АЦЦП отмечался у 77 (85,6%), высокопозитивный

уровень АМЦВ – у 29 (70,7%) пациентов. Выявлялась позитивная корреляционная взаимосвязь АМЦВ с DAS28 ($r=0,4$; $p=0,04$). Среди пациентов с развернутым РА высокопозитивный уровень АЦЦП отмечался у 78 (80,4%), АМЦВ – у 70 (79,5%) пациентов. Отмечалась положительная корреляционная взаимосвязь концентрации АМЦВ с упрощенным (Simplified Disease Activity Index, SDAI) ($r=0,4$; $p=0,02$) и клиническим индексом активности заболевания (Clinical Disease Activity Index, CDAI) ($r=0,4$; $p=0,02$). Статистически значимых корреляционных взаимосвязей уровня АЦЦП с индексами активности и острофазовыми показателями не обнаружено в группе как раннего, так и развернутого РА. Среди пациентов, высокопозитивных по АМЦВ ($n=79$), отмечалось более высокое значение суммарного счета Sharp по сравнению с негативными или низкопозитивными больными ($n=27$) – 96,5 (65,0–122,0) и 57,0 (31,0–88,0) соответственно ($p<0,05$). Уровень АМЦВ статистически значимо снижался через 12 и 24 недели на фоне терапии РТМ (с 559,4 (139,2–1000,0) до 295,9 (74,0–962,7) и 194,7 (58,3–844,8) соответственно) и ТЦЗ (с 762,3 (106,9–2393,1) до 266,6 (85,8–927,0) и 135,7 (27,0–662,1) соответственно) ($p<0,05$); концентрация АЦЦП оставалась высокой на протяжении всего лечения.

Выводы/заключение

Уровень АМЦВ коррелирует с воспалительной активностью, развитием деструкции костной ткани, снижается на фоне терапии. АЦЦП является более стабильным показателем, незначительно изменяется на фоне терапии и не требует мониторинга.

ДВУХЛЕТНЯЯ ДИНАМИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВАХ ПРИ АКСИАЛЬНОМ СПОНДИЛОАРТРИТЕ

Агафонова Е.М., Румянцева Д.Г., Демина А.Б., Дубинина Т.В., Смирнов А.В., Эрдес Ш.Ф.
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Почти у половины пациентов с аксиальным спондилоартритом (аксСпА) в России выявляется поражение тазобедренных суставов (ТБС), однако причины и темпы его прогрессирования не изучены. До сих пор остается неизученным, является ли синовит, выявляемый на МРТ и УЗИ ТБС, предиктором рентгенологического прогрессирования коксита.

Цель: оценить динамику воспалительных изменений в ТБС при помощи инструментальных методов исследования в ходе 2-летнего наблюдения и их взаимосвязь с активностью аксСпА.

Материал и методы

В исследование вошли 77 больных (средний возраст – $28 \pm 5,92$ года) с диагнозом аксСпА (критерии ASAS, 2009), которые наблюдались не менее 2 лет. Среди них анкилозирующий спондилоартрит, согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984), выявлен у 66 (86%) больных, а у 11 (14%) диагностировали нерентгенологический аксСпА. Медиана длительности заболевания составляла 30 [3–60] мес., BASDAI – 4,5 [3,2; 5,9], BASFI – 2,4 [0,9; 4,8]. Всем пациентам проводились клиническое, рентгенологическое, УЗИ- и МРТ-исследования ТБС в течение всего срока наблюдения. УЗИ-кокситом считалось увеличение шеечно-капсулярного расстояния (ШКР) более 7 мм. За МРТ-воспалительные изменения (ВИ)

принимались остеит вертлужной впадины и/или головки бедренной кости и синовит в режиме STIR.

Результаты/обсуждение

На момент включения клинические признаки поражения ТБС имелись у 66 (86%) из 77 пациентов, через 24 месяца – у 48 (62%) ($p>0,05$). На момент включения медиана боли (по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ)) в ТБС составила 4 [2; 5]; сильная боль ($\geq 4,0$ по ЧРШ) имела у 38% больных. Медиана значения ШКР на момент включения составляла 7,3 [6,4; 8,2] мм, а через 2 года – 6,6 [5,9; 8,2] мм ($p>0,005$). По данным УЗИ, на момент включения коксит был выявлен у 63 (82,0%) из 77 пациентов, через 2 года – у 45 (58%) ($p<0,005$). Анализ МРТ-изменений исходно показал наличие синовита у 75 (97%), остеита – у 23 (30%) больных; через 2 года синовит сохранялся у 46 (60%) ($p<0,05$), остеит – у 17 (22%) больных ($p>0,005$), у 25 (32%) пациентов МРТ-признаки активного воспаления были купированы. Среди всех обследованных больных в начале исследования совпадение признаков синовита по данным УЗИ и МРТ было отмечено в 58 (75%) случаях. Рентгенологический коксит на момент включения был выявлен у 19 (25%) пациентов, через 2 года – у 48 (62%) ($p<0,05$). Для оценки влияния активности, функционального статуса и других клинических проявлений аксСпА на рентгенологическое прогрессирование коксита все пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия рентгенологической динамики в ТБС. Группы с рентгенологическим прогрессированием и без такового не различались между собой по основным клиническим параметрам, кроме уровня ШКР, который у больных с $\Delta\text{BASRI-h}>0$ был статистически значимо выше ($p<0,05$).

Выводы/заключение

Рентгенологическое прогрессирование коксита статистически значимо чаще отмечалось у пациентов с УЗИ-признаками синовита и не зависело от активности заболевания и МРТ-признаков воспаления в ТБС.

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ НА ПОРАЖЕНИЕ ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ ПРИ АКСИАЛЬНОМ СПОНДИЛОАРТРИТЕ

Агафонова Е.М., Эрдес Ш.Ф.
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Современная терапия аксиального спондилоартрита (аксСпА) эффективна в отношении аксиального поражения и периферических артритов, однако ее влияние на коксит не изучено.

Цель: оценить эффективность терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) у больных аксСпА и кокситом.

Материал и методы

Было проведено открытое наблюдательное исследование. Отобраны 56 больных аксСпА, наблюдавшиеся не менее 2 лет и постоянно находящиеся на терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и НПВП+ГИБП. Всем больным независимо от жалоб проводили рентгенологическое исследование, УЗИ и магнитно-резонансную томографию (МРТ) тазобедренных суставов (ТБС). За коксит на УЗИ ТБС принимали увеличение шеечно-капсулярного расстояния (ШКР) более 7 мм и наличие асимметрии между суставами более 1,5 мм. За коксит на МРТ принимали наличие синовита и/или остеита. Средний возраст больных

составил $31,1 \pm 7,0$ года при средней длительности болезни $74,5 \pm 10,1$ мес. Позитивными по антигену HLA-B27 были 52 (92%) больных.

Результаты/обсуждение

Был проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных и инструментальных показателей заболевания на фоне 2-летнего наблюдения пациентов, постоянно принимавших только НПВП и сочетание НПВП с ГИБП. Исходно в подгруппу регулярного приема НПВП включены 25 пациентов; 27 больных находились на терапии НПВП+ГИБП, из них 16 дополнительно получали базисные противовоспалительные препараты. При включении группы пациентов не различались по уровню показателей скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка (СРБ), индексов BASDAI и ASDAS-СРБ, но индекс BASFI был выше во второй группе ($p < 0,05$). В группе НПВП прогрессирование коксита отмечалось у 12 (48%), а количество пациентов с BASRI-h³² увеличилось с 4 до 40% ($p < 0,05$). В группе ГИБП выявлено статистически значимое снижение показателей BASDAI, BASFI, ASDAS-СРБ, СОЭ и СРБ ($p < 0,05$), уменьшение количества пациентов с активными МРТ-признаками коксита ($p < 0,05$), а также в данной группе не отмечено отрицательной рентгенологической динамики коксита ($p > 0,05$).

Выводы/заключение

1. Терапия ГИБП оказывает положительный эффект на лабораторную и клиническую активность аксСпА.
2. Терапия НПВП в сочетании с ГИБП влияет на воспалительные изменения в ТБС по данным УЗИ и МРТ.
3. Необходимо дальнейшее исследование с целью уточнения факторов, влияющих на рентгенологическое прогрессирование коксита.

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СУСТАВОВ КИСТЕЙ И СТОП У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ:

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ МЕТОДА

Алексеева О.Г., Смирнов А.В., Волков А.В.,

Насонов Е.Л.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Ревматоидный артрит (РА) является наиболее распространенным хроническим воспалительным заболеванием суставов, вызывая их структурные повреждения. В исследованиях показано, что по данным рентгенографии у пациентов с наличием антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) чаще развивались эрозивные изменения. Ультразвуковые (УЗИ) изменения при раннем РА также рассматриваются как один из способов прогнозирования исходов заболевания.

Цель: определить прогностическую ценность УЗИ в рентгенологическом прогрессировании у больных РА.

Материал и методы

В исследование включено 85 больных РА (средний возраст – $53,0 [44,0; 61,0]$ года; средняя продолжительность заболевания – $8 [4; 24]$ мес.), из которых 56 пациентов – с ранним РА (средний возраст – $53,5 [45,5; 61,0]$ года; средняя продолжительность заболевания – $5 [3; 7,5]$ мес.). В течение первого года терапия осуществлялась согласно концепции «лечение до достижения цели», в дальнейшем – в реальной клинической практике (медиана длительности наблюдения – 4 года). УЗИ кистей и стоп проводилось непосредственно перед началом терапии и через 3,

6, 9 и 12 месяцев лечения с оценкой воспаления синовиальной оболочки по данным «серой» шкалы (СШ) и в режиме энергетического доплера (ЭД) и с оценкой деструктивных изменений (количество суставов с эрозиями) в соответствии с критериями OMERACT. Использовалась бинарная система оценки (наличие/отсутствие эрозий) исследуемых суставов. Рентгенологическое обследование осуществлялось перед началом наблюдения и на момент окончания исследования с оценкой рентгенологических изменений методом Sharp в модификации van der Heijde.

Результаты/обсуждение

Из 85 пациентов с РА 71 (84%) пациент был АЦЦП-положительный (АЦЦП+), 14 (16%) – АЦЦП-негативные (АЦЦП–), из которых 49 (87%) АЦЦП+ и 7 (13%) АЦЦП– пациентов – с ранним РА. Рентгенологическое прогрессирование к 4-му году наблюдения было выявлено у 39% больных. В течение периода наблюдения у 33 из 85 пациентов наблюдалось рентгенологическое прогрессирование: количество эрозий увеличилось с 0 [0; 3] до 2 [0; 6]. При этом на фоне терапии определялось снижение УЗ-признаков воспаления по данным СШ и ЭД (соответственно с 6 [4; 9] до 1 [0; 2], $p = 0,000$ и с 2 [1; 6] до 0 [0; 1], $p = 0,000$) и увеличение количества суставов с эрозиями (с 1 [0; 2] до 2 [0; 4], $p = 0,000$). В группе с ранним РА изменения были аналогичными. У АЦЦП+ пациентов из общей группы счет эрозий через 4 года был статистически значимо выше, чем у АЦЦП– пациентов этой группы: 3 [0; 7] и 0 [0; 1] соответственно ($p = 0,0026$). В группе АЦЦП+ пациентов с ранним РА количество суставов с эрозиями, выявленных по данным УЗИ исходно, было статистически значимо выше, чем в группе АЦЦП– пациентов с ранним РА: 1 [0; 1] и 0 [0; 0] соответственно ($p = 0,017$). В группе АЦЦП+ пациентов с ранним РА счет эрозий на 4-м году наблюдения был статистически значимо выше, чем в группе АЦЦП– пациентов с ранним РА: 2 [0; 4] и 0 [0; 0] соответственно ($p = 0,009$).

Выводы/заключение

Таким образом, при раннем РА целесообразно проводить УЗИ кистей и стоп для отбора группы пациентов с потенциально быстрым рентгенологическим прогрессированием, в то же время проведение УЗИ суставов у пациентов с развернутой стадией заболевания не имеет прогностической ценности.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ БИОСИМИЛЯРА РИТУКСИМАБА АЦЕЛЛБИИ У ПАЦИЕНТОВ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ С ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ (ССД-ИПЛ)

Ананьева Л.П., Гарзанова Л.А., Десинова О.В., Старовойтова М.Н., Конева О.А., Овсянникова О.Б., Шаяхметова Р.У.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Интерстициальные пневмонии относятся к частым проявлениям системной склеродермии (ССД), их развитие ухудшает качество жизни и прогноз заболевания. Использование биоаналогов ритуксимаба может снизить стоимость и увеличить доступность этого перспективного варианта лечения. Российский биоаналог ритуксимаба Ацеллбия (АЦ) получил одобрение в Российской Федерации в 2014 году.

Цель: оценить эффективности и безопасности АЦ при ССД-ИПЛ в течение годичного наблюдения.

Материал и методы

В проспективное наблюдательное исследование включено 20 пациентов (14 женщин) в возрасте 50 ± 14 лет. Показаниями для назначения АЦ были высокая активность заболевания и наличие факторов риска прогрессирования. Длительность болезни составила $3,5 \pm 2,7$ года. Пациенты принимали глюкокортикоиды в низких дозах, половина ранее получали иммуносупрессанты. Ни один пациент ранее не лечился биологическими препаратами. АЦ началась по 1 г с интервалом в неделю в начале и повторно через 6–8 мес. (всего 4 г). У 16 (80%) пациентов АЦ была препаратом первой линии, т. к. они не принимали иммуносупрессанты во время исследования. Оценка основных параметров проведена до начала терапии, перед вторым курсом АЦ (через $7,2 \pm 1,7$ мес.) и в конце наблюдения (через $13,4 \pm 1,6$ мес.).

Результаты/обсуждение

На фоне устойчивой деплеции В-клеток (в периферической крови) отмечалась постепенная положительная динамика основных проявлений заболевания. При этом при промежуточной оценке статистически значимых различий по сравнению с исходной точкой по основным параметрам не было достигнуто, за исключением кожного счета. Показатель кожного счета к концу наблюдения снизился вдвое (с $12,8 \pm 11$ до $6,2 \pm 5,6$; $p=0,002$). В конце исследования по большинству показателей также отмечено статистически значимое улучшение. Форсированная жизненная емкость легких (в % от должного) увеличилась с $89 \pm 18,2$ до $98,26 \pm 16,13$ ($p=0,0002$) в конце исследования. Диффузионная способность легких (в % от должного) увеличилась с $56,8 \pm 15,7$ до $61,9 \pm 17,2$ ($p<0,019$). Отмечено статистически значимое снижение С-реактивного белка, антител к топоизомеразе-1, а также IgG (с $12,6 \pm 2,6$ и $10,2 \pm 2,2$). Почти в два раза снизился показатель качества жизни SNAQ ($p=0,0001$). Средняя доза преднизолона была снижена с $11,0 \pm 2,7$ до $9,4 \pm 2,3$ мг/сут. ($p=0,03$). Положительная динамика по данным компьютерной томографии была очевидной у 9 (45%) человек за счет уменьшения признака «матового стекла». Частота и спектр нежелательных явлений (НЯ) соответствовали уже известным для РТМ. Из 20 пациентов, получивших два курса АЦ, 2 были из оценки по причине наступления беременности (1) и развития рака легкого (1). Всего было зарегистрировано 11 (55%) НЯ у 9 (45%) пациентов, большинство были отнесены к мягким НЯ. Инфекционные осложнения развились у 7 (35%) человек: респираторные инфекции верхних дыхательных путей – у 4; позитивность в Диаскин-тесте – у 2; отит, цистит и холецистит – по 1. У 1 пациента развился тромбоз вен голени, и в 1 случае был выявлен рак легких.

Выводы/заключение

Показана эффективность АЦ при ССД-ИПЛ, доказано статистически значимое уменьшение кожного фиброза и улучшение легочных функций, отражающих подавляющее действие на склеродермический легочный процесс. Клинический эффект АЦ нарастал постепенно к 6-му месяцу от начала терапии и достиг максимума через год после инициации терапии. Профиль переносимости был удовлетворительным. В связи с хорошей эффективностью и переносимостью АЦ может быть рекомендован при ССД-ИПЛ, в том числе как препарат первого ряда и в виде монотерапии.

СЕРЬЕЗНЫЕ ИНФЕКЦИИ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ТЕРАПИИ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫМИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ (ГИБП) У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ
Аронова Е.С.¹, Лукина Г.В.^{1,2}, Гриднева Г.И.¹, Кудрявцева А.В.¹

¹ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва);

²ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ (Москва)

Введение/цель

Изучить инфекционные осложнения терапии ГИБП, проанализировать частоту отмены ГИБП в связи с развитием инфекционных осложнений.

Материал и методы

В амбиспективный анализ были включены данные о 512 случаях назначения ГИБП с разными механизмами действия у 190 пациентов с РА (162 женщины, 28 мужчин).

Результаты/обсуждение

Пациенты в исследуемой группе получили от 2 до 6 ГИБП, медиана (25%–75%-й перцентили) составила 3 (2–3). ГИБП были отменены всего 331 раз, из них в связи с развитием серьезных нежелательных реакций – 70 раз, среди которых в связи с развитием инфекционных осложнений – 16 раз (3% всех случаев отмены, 22,8% всех серьезных нежелательных реакций). На фоне лечения первым ГИБП инфекционные осложнения, потребовавшие отмены препарата, развились в 5,2% случаев ($n=10$), на фоне лечения вторым ГИБП – в 5,1% случаев ($n=4$); статистических различий между этими группами не выявлено. На фоне лечения третьим ГИБП инфекционные осложнения привели к отмене лечения в 2,6% случаев ($n=1$), на фоне лечения четвертым ГИБП – в 0%, на фоне лечения пятым ГИБП – в 14,3% ($n=1$), на фоне лечения шестым ГИБП – в 0%. Корреляции между количеством последовательно назначенных ГИБП и частотой развития инфекционных осложнений выявлено не было. 68,8% (11 случаев) серьезных инфекций возникали в течение первого года терапии. Наиболее часто серьезные инфекции развивались на фоне лечения препаратами группы ингибиторов ФНО- α (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб пэгол) и тофацитинибом. Из 16 случаев инфекционных осложнений 5 были ассоциированы с туберкулезной инфекцией.

Выводы/заключение

Инфекционные осложнения составляют весомую долю (22,8%) всех серьезных нежелательных реакций, приводящих к отмене ГИБП. Частота прекращения ГИБП в связи с инфекционными осложнениями составляла около 5% и не изменялась на фоне лечения как первым, так и вторым ГИБП. Необходимо сохранять настороженность в отношении туберкулезной инфекции и обследовать пациентов перед назначением и на фоне лечения ГИБП.

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БОЛЬНЫХ С РЕФРАКТЕРНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ
Аронова Е.С.¹, Лукина Г.В.^{1,2}, Гриднева Г.И.¹, Кудрявцева А.В.¹

¹ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва);

²ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ (Москва)

Введение/цель

Под «рефрактерным» ревматоидным артритом (РРА) понимают ревматоидный артрит (РА), резистентный

(вследствие неэффективности или токсичности) к нескольким лекарственным препаратам, включая метотрексат и как минимум 2 генно-инженерных биологических препарата (ГИБП) с разными механизмами действия. Лечение пациентов с РРА остается актуальной проблемой в связи с трудностями, возникающими при выборе медикаментозной терапии.

Цель: изучить клинико-демографические характеристики больных РРА в исследуемой группе.

Материал и методы

Проанализированы анамнестические данные 40 взрослых больных РРА, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2010 по 2018 г. В исследование не были включены пациенты, последовательно получившие ГИБП из группы ингибиторов ФНО- α в качестве первого и второго препаратов. Для статистической обработки была использована программа Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты/обсуждение

Исследуемая группа была представлена преимущественно женщинами ($n=32$ – 80%), получившими от 3 до 6 ГИБП (медиана – 3 (3–4)). Клинические формы РА были представлены серопозитивным по ревматоидному фактору (РФ) РА – у 17 (42,5%) больных, РА с внесуставными проявлениями – у 6 (15,0%), серонегативный по РФ РА – у 16 (40,0%), болезнь Стилла у взрослых – у 1 (2,5%). Средний возраст на момент дебюта РА в исследуемой группе составил $31,1 \pm 17,0$ года. Начало РА в ювенильном возрасте отмечалось у 10 (25,0%) пациентов. На момент инициации ГИБП средний возраст пациентов – $39,8 \pm 15,1$ года, давность РА – $8,7 \pm 6,3$ года. 17 (42,5%) пациентов получили 4 ГИБП, 5 (12,5%) – 5 ГИБП, 2 (5%) – 6 ГИБП. В качестве первого ГИБП в исследуемой группе были назначены: ингибиторы ФНО- α – 23 (57,5%) пациентам, абатацепт – 10 (25,5%), ритуксимаб – 4 (10,0%), тоцилизумаб – 3 (7,5%). В качестве второго ГИБП ингибиторы ФНО- α назначены 15 (37,5%) больным, ритуксимаб – 10 (25%), тоцилизумаб – 8 (20%), абатацепт – 7 (17,5%). Первый ГИБП в связи с неэффективностью был отменен у 29 (72,5%) пациентов, в связи с развитием серьезных нежелательных явлений – у 11 (27,5%); второй ГИБП – у 31 (77,5%) и 9 (22,5%) пациентов соответственно.

Выводы/заключение

В исследуемой группе пациенты с РРА были представлены преимущественно женщинами с серонегативным по РФ РА, дебютом заболевания в молодом возрасте и поздним присоединением первого ГИБП (через $8,7 \pm 6,3$ года от начала развития болезни). Необходимо дальнейшее исследование на более крупной когорте для детального изучения клинических, демографических и лабораторных факторов, ассоциированных с РРА.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У БОЛЬНЫХ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ (ДАННЫЕ РЕГИСТРА)

Аронова Е.С.¹, Гриднева Г.И.¹, Кудрявцева А.В.¹, Белов Б.С.¹, Сокол Е.В.¹, Виноградова И.Б.², Абдуганиева Д.И.³, Зименко А.Ю.⁴

¹ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва);

²ГУЗ УОКБ (Ульяновск);

³ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (Казань);

⁴БУ «Сургутская областная клиническая больница» (Сургут)

Введение/цель

Охарактеризовать клинико-демографические показатели пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), перенесших COVID-19, оценить тяжесть течения и исходы инфекции в исследуемой группе и выявить паттерны, характерные для больных ИВРЗ.

Материал и методы

Изучен материал Российской базы данных НИИР/APP-COVID-19, сформированный на основании сообщений практикующих ревматологов и включавший информацию о взрослых (старше 18 лет) пациентах с фоновыми ИВРЗ, перенесших COVID-19. Для статистической обработки была использована программа Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Результаты корреляционного анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты/обсуждение

Получены данные о 132 пациентах (100 женщин – 75%) в возрасте $51,8 \pm 14,4$ года, из них 29 (21,9%) – в возрасте 65 лет и старше. ИВРЗ были представлены следующими нозологиями: ревматоидный артрит (РА) – 43,2%; анкилозирующий спондилит (АС) – 15,9%; синдром Шегрена – 9,1%; системный склероз – 8,3%; системная красная волчанка (СКВ) – 6,8%; псориатический артрит – 6,8%; дерматомиозит – 3%; системный васкулит – 3%; подагра – 1,5%; остеоартрит – 0,8%; болезнь Стилла у взрослых – 0,8%; недифференцированный артрит – 0,8%. У 40,2% пациентов состояние было отягощено сопутствующей артериальной гипертензией, у 13,6% – ишемической болезнью сердца, у 7,6% – сахарным диабетом, у 14,4% – ожирением (ИМТ > 30). Активность ИВРЗ на момент заболевания COVID-19 была оценена у 122 пациентов, в т. ч. высокая активность зарегистрирована у 19 (15,7%) пациентов, умеренная – у 43 (35,2%), низкая – у 43 (35,2%), ремиссия – у 17 (13,9%). Монотерапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) или генно-инженерными препаратами (ГИБП) получали 52 пациента, комбинированную терапию БПВП в сочетании с ГИБП или таргетными БПВП – 19 пациентов. Глюкокортикоиды перорально получали 55 пациентов. Наиболее частыми клиническими проявлениями COVID-19 были лихорадка (60,6%), кашель (40,2%), аносмия (38,6%), одышка (35,5%), головная боль (27,3%), недомогание (27,3%), ломота в теле (25,8%), слабость (19,7%), боль в суставах (18,9%), миалгия (18,2%), дисгевзия (18,2%). Серьезные осложнения были отмечены в трех случаях: гиперцитокинемия («цитокиновый шторм») – у 2 (1,5%) пациентов, острый респираторный дистресс-синдром – у 1 (0,75%) пациента. У всех указанных пациентов заболевание закончилось выздоровлением. В целом в исследуемой группе благоприятный исход был отмечен у 113 (97,4%) пациентов. Летальный исход зарегистрирован у 3 пациентов (2 женщины, 1 мужчина; средний возраст – $63 \pm 5,7$ года) с диагнозами АС, СКВ и РА. У 16 больных данные об исходе отсутствовали. У 107 пациентов было оценено влияние перенесенной новой коронавирусной инфекции на течение ИВРЗ: у 44 (41,1%) пациентов течение ИВРЗ ухудшилось, у 1 (0,9%) – улучшилось, у 62 (57,9%) влияния не было отмечено. При проведении корреляционного анализа ухудшение течения ИВРЗ после перенесенного COVID-19 ассоциировалось с мужским полом ($r=0,22$; $p < 0,05$), высоким уровнем С-реактивного белка (>75 мг/л) ($r=0,2$; $p < 0,05$) и высокой активностью ИВРЗ ($r=-0,3$; $p < 0,05$) на момент развития COVID-19.

Выводы/заключение

В изученной группе течение COVID-19 было преимущественно благоприятным, несмотря на наличие

признаков клинико-лабораторной активности ИВРЗ и коморбидных состояний. Серьезные осложнения были отмечены в 2,25% случаев болезни. Необходимо дальнейшее исследование на более крупной когорте для детального изучения особенностей течения COVID-19 у больных ИВРЗ.

ГЕНО-ИНЖЕНЕРНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У ДЕТЕЙ С НЕБАКТЕРИАЛЬНЫМ МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ: УРОКИ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Арсеньева С.В., Никишина И.П., Колхидова З.А., Алексеев Д.Л., Пачкория Т.Н., Маткава В.Г., Бородачева О.В.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Небактериальный мультифокальный остеомиелит (НБО) – редкое полигенное аутовоспалительное заболевание костей и суставов, которое трудно диагностировать и лечить. Учитывая обязательное условие по исключению инфекционной природы заболевания, частое сочетание костных очагов деструкции с артритами и/или поражением осевого скелета, в большинстве случаев в качестве конкурирующего диагноза может быть установлен диагноз ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) или ювенильного анкилозирующего спондилита (ЮАС), что допускает применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) для лечения резистентных форм данной патологии.

Цель: проанализировать клинико-лабораторные особенности течения заболевания у пациентов с НБО, лечившихся ГИБП.

Материал и методы

Проведено ретроспективное исследование когорты пациентов с мультифокальным НБО, которым были назначены ГИБП в детском отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2013 по 2020 г. Всем пациентам было проведено стандартное обследование, включая рентгенографию, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию (МРТ), с целью выявления всех локализаций костного повреждения; дополнительно были выполнены скинтиграфия и/или МРТ «всего тела». Были исключены все возможные причины поражения костей, в т. ч. инфекционные и онкологические заболевания.

Результаты/обсуждение

Среди всей группы пациентов с НБО ($n=54$) в анализ включено 19 пациентов, получавших ГИБП (ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО)). Большинство пациентов были девочки ($n=11$ – 58%). Возраст начала заболевания – 10,4 года (Me – 10,3 (1,3; 16,5)). Для регламентирующих оснований назначения ГИБП в качестве второго диагноза установлены ЮИА (у 11 пациентов – 7 девочек и 4 мальчика) или ЮАС (у 8 пациентов – 4 девочки и 4 мальчика) в соответствии с клиническими симптомами (периферический артрит или преимущественно осевое поражение). 11 пациентов имели олигоартрит (58%), 8 – полиартрит с поражением суставов нижних конечностей. Осевое поражение было представлено активным эрозивным сакроилиитом с отеком костного мозга на МРТ у 13 (68%) пациентов, активным спондилитом в грудном отделе позвоночника – у 2 (11%), эрозивным артритом с частичными анкилозами фасеточных суставов шеи – у 3 (16%), множественными синдесмофитами – у 1 (5%). Обращает на себя внимание,

что достоверные аксиальные поражения при НБО развивались намного раньше, чем при «идиопатическом» ЮАС (самое раннее – в возрасте 2 лет); антиген HLA B27 выявлен у 9 (47%) пациентов; 6 (32%) пациентов имели антинуклеарный фактор (АНФ) в высоком титре (один – в комбинации с HLA B27). Все пациенты имели поражения костей в различных частях скелета: тела позвонков – 7; ключица – 1; грудина, ребра – 1; кости стоп (таранная, пяточная) – 8; трубчатые кости, преимущественно метафизы (большеберцовые, малоберцовые) – 12; крестцово-подвздошная область – 7. Экстраскелетные проявления наблюдались у 6 пациентов (у 1 – увеит; у 1 – воспалительные заболевания кишечника; у 3 – псориаз; у 1 – конглобатные угри). У девочки с очень тяжелым течением заболевания, практически не ответившей на терапию, НБО сочетался с семейной средиземноморской лихорадкой. Высокий уровень лабораторной активности перед терапией ГИБП выявлен у 14 (79%) пациентов. Лечение включало нестероидные противовоспалительные препараты (все пациенты), метотрексат (9 пациентов), сульфасалазин (10 пациентов, у 9 был отменен), бисфосфонаты (1 пациент), преднизолон (6 пациентов). В связи с высокой активностью НБО, появлением новых костных поражений и стойким артритом были назначены ингибиторы ФНО: этанерцепт – 13 пациентам (12 пациентам – первая линия; 1 пациенту – вторая линия), адалимумаб – 7 (5 – первая линия, 2 – вторая линия), инфликсимаб – 1, голимумаб – 1. На момент назначения ГИБП средний возраст пациентов составил 13,6 года (Me – 13 (7,2–18) лет). Средняя продолжительность заболевания составила 3,2 года (Me – 3,2 (0,2–8,1) года). Из-за неэффективности у 2 пациентов этанерцепт был заменен на адалимумаб, инфликсимаб был заменен на этанерцепт в связи с поражением кожи (стрептодермия, халязион). Оценка эффективности терапии была проведена у 13 пациентов, получавших ингибиторы ФНО более 6 месяцев. Снижение активности заболевания было достигнуто у большинства пациентов (у 12 из 13). Из них у 2 пациентов наступила полная ремиссия с исчезновением активного артрита и отека костного мозга в области крестцово-подвздошных сочленений, а также локальных зон внутрикостного поражения. У всех пациентов достигнуто значительное улучшение функционального статуса с восстановлением возможностей самообслуживания. Поражения кожи, включая пустулезный псориаз и конглобатные угри, были также значительно редуцированы в результате использования ГИБП. На фоне терапии ингибиторами ФНО не было зарегистрировано нежелательных явлений.

Выводы/заключение

Наш опыт применения ингибиторов ФНО у пациентов с высокой активностью НБО показал высокую эффективность и безопасность терапии с возможностью подавления общей и местной активности со стороны как артритов и сакроилиита, так и воспалительных очагов поражения в костях с возможностью предотвращения дальнейшей костной деструкции.

МОНОГЕННОЕ ОРФАННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ ОССИФИЦИРУЮЩАЯ ФИБРОДИСПЛАЗИЯ КАК ПРИМЕР АКСИАЛЬНОГО СПОНДИЛОАРТРИТА С ЮВЕНИЛЬНЫМ НАЧАЛОМ

Арсеньева С.В., Маткава В.Г., Пачкория Т.Н., Колхидова З.А., Никишина И.П.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия (ФОП) – экстремально редкое генетическое заболевание, вызванное мутацией в гене *ACVRL*. ФОП может рассматриваться как моногенное аутовоспалительное заболевание, имеющее клинические проявления и иммунопатогенез, схожие с «классическими» ревматическими заболеваниями, особенно спондилоартритами.

Цель: проанализировать спектр клинических проявлений ФОП, в том числе признаков, схожих со спондилоартритами; провести анализ применения ингибитора Янус-киназ Тофацитиниба у пациентов с ФОП.

Материал и методы

Проведены ретроспективный и проспективный анализы большой группы пациентов с достоверным диагнозом ФОП, наблюдающихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой за период с 1998 по 2020 г. В исследование включены 35 пациентов (17 мальчиков и 18 девочек). Проанализирован опыт применения Тофацитиниба у 9 пациентов с наиболее тяжелым течением ФОП.

Результаты/обсуждение

Диагноз ФОП верифицирован у всех 35 пациентов на основании наличия «классических» фенотипических стигматов: мальформация первых пальцев стоп – у 33 (94,3%) пациентов, мальформация кистей – у 8 (22,8%), периферические остеохондромы – у 20 (57,1%), аномалии шейного отдела позвоночника – у 32 (91,4%). У 26 пациентов подтверждена мутация в гене *ACVRL*. Множественные гетеротопические оссификаты выявлялись у 32 (91,4%) пациентов. У всех пациентов заболевание протекало в виде «вспышек» новых узлов ФОП с выраженной местной воспалительной реакцией и последующим образованием гетеротопических оссификатов. В процессе динамического наблюдения были обнаружены ряд признаков, сходных с проявлениями спондилоартрита: постепенное развитие анкилоза дугоотростчатых суставов и тел позвонков (по типу синдесмофитоза) и сакроилиит, подтвержденный лучевыми методами диагностики, – у большинства пациентов; постепенное анкилозирование периферических суставов – у 18 (56,4%); синовиты крупных (преимущественно коленных и тазобедренных суставов) суставов – 8 (25%). 9 пациентам в возрасте от 2 до 16 лет с непрерывным рецидивированием новых узлов ФОП и неуклонным прогрессированием заболевания с развитием «стероидо-зависимости» назначен Тофацитиниб (с одобрением локального этического комитета) в дозах, соответствующих массе пациента (максимально – 5 мг 2 раза в день). Продолжительность терапии Тофацитинибом составила от 9 до 16 месяцев с удовлетворительной переносимостью у всех пациентов. Нежелательных явлений не зарегистрировано. После 6 месяцев лечения Тофацитинибом количество «вспышек» значительно снизилось, в среднем с 8 (за 6 месяцев до назначения) до 0–1. У одного пациента с крайне неблагоприятным течением ФОП и локализацией воспалительного очага в области височно-нижнечелюстного сустава получен быстрый регресс изменений с восстановлением апертуры открытия рта. Применение Тофацитиниба позволило прекратить прием ГК у всех 9 пациентов. У большинства детей удалось остановить прогрессирование гетеротопической оссификации, добиться увеличения объема движений в крупных суставах.

Выводы/заключение

Противовоспалительный эффект тофацитиниба позволяет остановить рецидивирование новых очагов ФОП

и, соответственно, сдерживать прогрессирование гетеротопической оссификации. Дополнительным преимуществом тофацитиниба является пероральный способ применения с учетом противопоказаний к использованию инъекционных форм у пациентов с ФОП. Углубленное изучение процессов оссификации при ФОП как моногенном заболевании может способствовать лучшему пониманию участия белка VMP в процессах оссификации при аксиальном спондилоартрите.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 ЛЕВИЛИМАБА В ЛЕЧЕНИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Бабаева А.Р., Калинина Е.В., Звоноренко М.С., Лекарева И.В.

ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (Москва)

Введение/цель

В связи с более высоким риском неблагоприятного течения коронавирусной инфекции (КИ) у иммунокомпрометированных лиц, к которым относятся пациенты с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), рациональная патогенетическая терапия этой категории больных является чрезвычайно важной научно-практической задачей.

Целью настоящей работы явился анализ эффективности и безопасности ингибитора рецептора интерлейкина-6 (ИЛ-6) левилимаба в лечении коронавирусной пневмонии у пациентов с ИВРЗ на основании собственных клинических наблюдений

Материал и методы

Проведен анализ течения коронавирусной инфекции у полиморбидных пациентов с ревматоидным артритом (РА) и полимиозитом (ПМ), получавших стандартную базисную терапию и глюкокортикоиды (ГК) в течение длительного времени. Приведена динамика клинических, лабораторных и инструментальных признаков коронавирусной пневмонии и системных проявлений инфекции у данных пациентов на фоне проводимой терапии. Обоснована целесообразность упреждающей антицитокиновой терапии с применением ингибитора ИЛ-6 левилимаба в связи с тяжелым течением КИ. Проведена оценка эффективности левилимаба в лечении КИ и предупреждении обострения фонового ИВРЗ у наблюдаемых больных.

Результаты/обсуждение

У наблюдаемых пациентов с РА и ПМ имели место полиморбидность, гормонозависимость, большая длительность ИВРЗ. В обоих случаях наблюдалось тяжелое течение КИ с быстрым прогрессированием двусторонней полисегментарной пневмонии и развитием дыхательной недостаточности, несмотря на проводимую противовирусную, противовоспалительную и антикоагулянтную терапию. В связи с нарастающими признаками системного воспаления для предупреждения фатальных осложнений как следствия феномена цитокинового шторма было проведено лечение левилимабом в дозе 324 мг внутривенно. Через сутки после инфузии левилимаба отмечена четкая положительная динамика с быстрым снижением маркеров системного воспаления и последующим разрешением интерстициальной пневмонии. Переносимость препарата была хорошей. Обострения РА и ПМ вследствие тяжелой КИ у наблюдаемых пациентов не было.

Выводы/заключение

Применение ингибиторов ИЛ-6 является наиболее оправданной опцией патогенетической терапии тяжелой КИ, развивающейся у пациентов с ИВРЗ. Упреждающая терапия ингибитором рецептора ИЛ-6 левилимабом обеспечивает торможение системного воспаления, снижая риск осложнений КИ и активации ИВРЗ, таких как РА и ПМ.

СУСТАВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Баймухамедов Ч.Т., Ботабекова А.К., Баймухамедова М.К.

Медицинский центр болезней суставов города Шымкент (Шымкент, Казахстан)

Введение/цель

11.03.2020 ВОЗ объявила распространение инфекции SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) пандемией. COVID-19 имеет четкие черты системного аутоиммунного заболевания, тяжесть состояния и летальность обусловлена системным аутоиммунным поражением, в основе которого лежат гиперовоспаление и гиперкоагуляция. Постковидный синдром (Post-COVID-19 syndrome; Long Covid) – системный воспалительный синдром, симптомы которого развиваются во время или после инфекции SARS-CoV-2, продолжаются более 12 недель и не объясняются альтернативным диагнозом. Одним из наиболее частых проявлений постковидного синдрома (ПКС) является суставной синдром, проявляющийся артралгией, нестойким артритом, а в некоторых случаях и стойким артритом (олиго-, полиартритом). Стойкий артрит в свою очередь может быть дебютом иммуновоспалительного ревматического заболевания (ИВРЗ). В основе ИВРЗ лежит нарушение иммунологической толерантности к собственным тканям, ведущее к воспалению и необратимым органам повреждениям. Это такие болезни, как системная красная волчанка (СКВ), синдром Шегрена (СШ), идиопатические воспалительные миопатии, системная склеродермия, ревматоидный артрит (РА), спондилоартриты (СпА). Инфекционные болезни, в том числе респираторные вирусные инфекции, давно ассоциируются с возникновением ИВРЗ, их основной возможный механизм – молекулярная мимикрия. Накопленные опубликованные данные позволяют предположить триггерную роль инфекции SARS-CoV-2 в развитии ИВРЗ.

Цель: изучить данные литературы и обсудить собственные клинические случаи дебюта ИВРЗ после перенесенного COVID-19.

Материал и методы

Проведен обзор литературы, изучены опубликованные регистры больных, перенесших COVID-19, обзоры, клинические случаи, описывающие поражения суставов при ПКС. Приводятся собственные наблюдения больных, прореченных в Медицинском центре болезней суставов города Шымкент, с впервые установленными ИВРЗ, возникшими в течение 3 месяцев после перенесенной инфекции SARS-CoV-2, их лабораторные, рентгенологические исследования (результаты компьютерной, магнитно-резонансной томографии, рентгенограммы), фотографии.

Результаты/обсуждение

Обсуждаются 8 случаев возникновения ИВРЗ после COVID-19 (РА – 5 пациентов, по 1 случаю – СКВ, геморрагический васкулит и СпА). На основании представленных наблюдений и данных литературы предполагается возможная роль инфекции SARS-CoV-2 как триггерного фактора

в развития ИВРЗ, прежде всего РА. Предлагается 3 варианта сосуществования (Coexistents) ИВРЗ и COVID-19: параллельное, обострение ИВРЗ после COVID-19 и дебют ИВРЗ после COVID-19.

Выводы/заключение

Перенесенная инфекция SARS-CoV-2 может быть одним из триггерных факторов возникновения ИВРЗ *de novo* или причиной быстрого прогрессирования не диагностированных ранее ИВРЗ. Увеличение количества первичной заболеваемости ИВРЗ в целом и РА в частности в ближайшие годы по сравнению с «доковидной эпохой» может стать доказательством данного предположения.

ОСОБЕННОСТИ COVID-19 У БОЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СУСТАВОВ (ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ)

Баранова М.М., Литвинова М.А., Муравьева Н.В., Белов Б.С., Коротаева Т.В.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Цель: изучить особенности COVID-19 у больных воспалительными заболеваниями суставов.

Материал и методы

В одномоментное ретроспективное исследование были включены 446 больных, госпитализированных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2020–2021 гг. У 199 из них диагностирован ревматоидный артрит (РА), у 155 – анкилозирующий спондилит (АС), у 71 – псориатический артрит (ПсА), у 20 – недифференцированный спондилоартрит (НдСпА), у 1 – спондилоартрит, ассоциированный с болезнью Крона. Все пациенты были опрошены врачом-исследователем с заполнением унифицированной анкеты; дополнительную информацию получали из медицинской документации.

Результаты/обсуждение

COVID-19 документировали у 109 больных (74 женщины, 35 мужчин; средний возраст – 43 года; 14 пациентов – старше 65 лет), в том числе у 57 пациентов с РА, у 33 – с АС, у 16 – с ПсА, у 3 – с НдСпА. 2 пациентов употребляли до 100 мл крепких напитков ежедневно, остальные принимали алкоголь эпизодически. 76 больных никогда не курили. 39 пациентов страдали гипертонической болезнью (ГБ), 12 – ишемической болезнью сердца (ИБС), 3 – хронической сердечной недостаточностью (ХСН), 8 – сахарным диабетом (СД), 18 – избыточным весом (ИВ), 12 – ожирением (О), 5 – хроническим заболеванием легких (ХЗЛ). 5 больных имели в анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения, 3 – злокачественное новообразование. На момент постановки диагноза COVID-19 36 больных получали глюкокортикоиды, 40 – метотрексат, 21 – сульфасалазин, 10 – лефлуномид, 6 – гидроксихлорохин, 8 – ритуксимаб, 6 – ингибиторы фактора некроза опухоли α , 4 – абатацепт, 1 – ингибиторы интерлейкина-17, 2 – ингибиторы Янус-киназы. Монотерапию нестероидными противовоспалительными препаратами получали 23 пациента. У 42 больных в рамках COVID-19 была диагностирована пневмония: у 21 из них изменения соответствовали 1-й степени поражения (КТ 1), у 18 – КТ 2, у 3 – КТ 3; у 2 пациентов вирусная пневмония (КТ 2 и КТ 3) осложнилась бактериально-грибковой инфекцией. 28 больных с пневмонией получали иммуносупрессивную терапию, 24 пациента страдали ГБ, 9 – ИБС, 2 – ХСН, 6 – СД, 14 – ИВ, 5 – О, 3 – ХЗЛ; 10 пациентов были старше 65 лет. Одна пациентка (43 года; ГБ, ИБС, ХСН,

ХЗЛ; комбинированная терапия глюкокортикоидами и ритуксимабом) скончалась. У 67 пациентов с COVID-19 имел место острый назофарингит или болезнь протекала бессимптомно. После перенесенной коронавирусной инфекции обострение основного заболевания диагностировано у 46% больных.

Выводы/заключение

Согласно предварительным данным, у большинства больных хроническими воспалительными заболеваниями суставов имело место легкое или среднетяжелое течение COVID-19. У пациентов с коморбидной патологией, получавших иммуносупрессивную терапию, чаще встречалось среднетяжелое или тяжелое течение COVID-19. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения особенностей COVID-19 у больных хроническими воспалительными заболеваниями суставов.

СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ С ПОРАЖЕНИЕМ И БЕЗ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ: СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Башкова И.Б., Архипова А.В., Башмакова И.Н.
ФГБУ ФЦТОЭ Минздрава России (Чебоксары)

Введение/цель

Цель: сравнительная оценка клинической картины системной склеродермии (ССД), протекающей с поражением и без поражения легких.

Материал и методы

Обследованы 87 пациентов с достоверным диагнозом ССД (из них 12 мужчин), последовательно поступивших в ревматологическое отделение Республиканской клинической больницы (Чебоксары) за период 2013–2020 гг. Средний возраст – 52,7±13,2 года, средняя продолжительность заболевания – 12,0±10,8 года. Соотношение клинических форм – диффузная/лимитированная/перекрестная/ювенильная – 18/52/15/2. Начальная стадия ССД диагностирована у 3,4%, стадия развернутых клинических проявлений – у 66,7%, поздняя – у 29,9% больных. Высокая степень активности ССД отмечена в 11,5%, умеренная – в 72,4%, низкая – в 16,1% случаев. Всем пациентам выполнялась компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки.

Результаты/обсуждение

Рентгенологические признаки поражения легких по данным КТ выявлены у 66 больных ССД (75,9%), из них только в каждом 3-м случае (25 человек) выявлялись линейные и ретикулярные изменения, тогда как у 41 больного были обнаружены зоны локального повышения (симптом «матового стекла», участки консолидации) или понижения (симптом «сотового легкого», бронхоэктазы, буллы) плотности легочной ткани. Практически у всех пациентов отмечались одышка различной степени выраженности (в 45,4% случаев – при небольшой физической нагрузке) и непродуктивный кашель. Группу сравнения составил 21 пациент без КТ-признаков поражения легких. Пациенты с КТ-признаками поражения легких статистически значимо не отличались по возрасту дебюта ССД (42,2±15,4 против 36,3±14,4 года; $p=0,078$) и длительности заболевания (12,5±11,4 против 10,4±9,1 года; $p=0,884$). Поражение респираторного тракта в среднем отмечалось спустя 3,2±2,2 года от момента дебюта ССД. Поражение легких выявлено при разных клинических формах ССД: у 16 (89%) из 18 больных с диффузной формой, у 38 (73%) из 52 с лимитированной формой, у 10 (67%) из 15 с перекрестной формой.

У больных без поражения легких преобладала лимитированная форма. У 2 больных с дебютом ССД в подростковом возрасте поражения легких не отмечалось. Общий индекс активности ССД оказался выше у пациентов с поражением легких (3,4±1,8 против 2,7±1,3; $p=0,045$). Дигитальная ишемия (язвочки, рубчики) выявлена у 13 больных с поражением легких, и только в 1 случае – в группе сравнения ($p\chi^2=0,094$). Не было получено статистически значимых различий ($p\chi^2=0,856$) по частоте артритов у пациентов обеих групп. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) обнаружена практически у каждого 3-го пациента с поражением легких (30,3%), тогда как в отсутствие пневмопатии – только у 1 больного (4,8%; $p\chi^2=0,037$). Статистически значимо чаще у пациентов с рентгенологическим поражением легких выявлялись другие висцеропатии: поражение почек ($p\chi^2=0,043$), сердца ($p\chi^2=0,042$) и желудочно-кишечного тракта ($p\chi^2=0,028$). Частота выявления антител к Scl-70 оказалась в 2 раза выше у пациентов с поражением легких (18,2% против 9,5%; $p\chi^2=0,347$), тогда как антицентромерные антитела чаще обнаруживались у больных без поражения легких (33,3% против 19,7%; $p\chi^2=0,196$). За 8-летний период наблюдения в группе больных с поражением легких умерли 2 пациента (мужчины) с диффузной формой ССД (при давности заболевания до 1 года); причиной смерти в обоих случаях явилась быстропрогрессирующая почечная недостаточность.

Выводы/заключение

КТ-признаки поражения легких были выявлены у 76% больных ССД. У таких пациентов отмечались более поздний дебют болезни, высокий индекс активности ССД, большая частота висцеропатий и ЛАГ.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ В ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

Богданова Е.А., Несмеянова О.Б., Хусаинова Г.М., Гуреева А.А.

ГБУЗ ЧОКБ (Челябинск)

Введение/цель

Статистический учет псориатического артрита (ПсА) в официальной статистике Минздрава России ведется с 2009 г. Полная характеристика пациентов с ПсА позволит повысить качество оказываемой медицинской помощи, провести оценку эффективности диагностики и лечения ПсА.

Цель: изучить структуру и клинические особенности течения ПсА у больных, проживающих в Челябинской области.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с ПсА, госпитализированных в ревматологическое отделение ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» за период 2015–2020 гг. Все пациенты подписали информированное согласие на включение их данных в базу с последующим использованием в научных целях при условии деперсонализации. Критерии включения: ПсА; возраст старше 18 лет; согласие пациента на участие в исследовании. Из обследования исключались пациенты с острыми инфекционными заболеваниями, онкологическими заболеваниями с активностью процесса в течение последних пяти лет, беременные.

Результаты/обсуждение

В исследование включены 252 пациента с ПсА: мужчин – 72 (28,6%), женщин – 180 (71,4%). Средний

возраст – 51,9±12,2 года (у женщин – 52,2±12,7 года; у мужчин – 51,4±10,9 года). Социальный статус: работающие – 134 (53,2%), не работают – 64 (25,4%), пенсионеры – 52 (20,6%), учащиеся – 2 (0,8%). Инвалидность по основному заболеванию имели 62 (24,6%) пациента. Длительность псориаза у пациентов составила 21,6±14,3 года. У 8 (3,2%) пациентов установлен ПсА без псориаза. Семейный анамнез по псориазу выявлен у 64 (25,4%) пациентов. Длительность установления диагноза составила 37,2±6,3 мес. По степени активности распределение было следующим: низкая – у 6 (2,1%) пациентов, умеренная – у 113 (44,8%), высокая – у 131 (52,4%), ремиссия – у 2 (0,7%). Преобладание высокой и умеренной степеней активности обусловлено проведением оценки стационарных случаев заболевания. Среди клинических проявлений энтезисы выявлены у 69 (27,4%) пациентов, дактилит – у 57 (22,6%). Псориатический спондилит диагностирован у 71 (28,2%) пациента. 237 (94%) пациентов имели сопутствующие заболевания. Метаболический синдром выявлен у 84 (33,3%) пациентов. 239 (94,8%) пациентов получали терапию базисными противовоспалительными препаратами, остальные пациенты имели противопоказания. Препаратом выбора являлся метотрексат (75,3%). Терапию генно-инженерными противовоспалительными препаратами получали 32 (12,7%) пациента.

Выводы/заключение

Эпидемиологические данные по ПсА, выявленные нами на основании анализа данных по Челябинской области, незначительно отличаются от данных, полученных по результатам исследований в других регионах Российской Федерации. Составление базы данных и проведение их анализа позволяет оценить эпидемиологическую характеристику пациентов с ПсА, проживающих на территории Челябинской области.

СЛУЧАЙ ДЕБЮТА АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА ПОСЛЕ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2

Ботабекова А.К., Баймухамедов Ч.Т., Блинов Д.Г.

Медицинский центр болезней суставов города Шымкент (Шымкент, Казахстан)

Введение/цель

Анкилозирующий спондилит (АС) – воспалительное заболевание с преимущественным поражением позвоночника и крестцово-подвздошных суставов, часто затрагивающее периферические суставы и энтезисы, а иногда глаза и корень аорты. АС нередко диагностируется поздно, вследствие чего часто ведет к инвалидности. Одним из критериев диагноза является ассоциация с HLA-B27 антигеном. Этиологическим фактором могут быть перенесенные инфекции, в частности хламидийная. В настоящее время обсуждается возможная триггерная роль инфекции SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) в дебюте иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ). Это может быть как в случае развития нового заболевания у генетически предрасположенных лиц, так и в результате быстрого прогрессирования не диагностированных ранее ИВРЗ.

Материал и методы

Представлены описание клинического случая, результаты лабораторных и инструментальных методов исследований (компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), магнитно-резонансная томография таза).

Результаты/обсуждение

Пациентка К., 1975 года рождения, в начале июня 2020 г. наблюдались повышение температуры, резкая слабость, одышка, кашель, потеря обоняния. На КТ ОГК – двухсторонняя полисегментарная пневмония, характерная для COVID-19, наличие симптома «матового стекла», площадь поражения – 18%. ПЦР на SARS-CoV-2 был отрицательный, но, учитывая типичную клиническую картину и рентгенологические данные, был выставлен диагноз «COVID-19, вирус не идентифицирован. 2-сторонняя интерстициальная пневмония». Проводились симптоматическая терапия, антибиотикотерапия. Через 1,5 месяца после заболевания появились боли в коленных суставах и кистях, в нижней части спины воспалительного характера. Ранее боли в спине беспокоили только после усиленных физических нагрузок. Больная связывает возникшие боли с перенесенным COVID-19. Прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) принесил облегчение, но без НПВП самочувствие опять ухудшалось. 28.09.2020 больная обратилась в Медицинский центр болезней суставов города Шымкент с жалобами на боли и дискомфорт в шейном и поясничном отделах позвоночника, усиливающиеся в покое, особенно по утрам, а также на боли в мелких суставах кистей и коленных суставах, утреннюю скованность в суставах кисти и позвоночнике. При обследовании: боль по визуально-аналоговой шкале – 70 мм; повышение скорости оседания эритроцитов – до 28 мм/ч; анализы на антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду и ревматоидный фактор отрицательные; анализ крови на антитела к COVID-19 IgG положительный; анализ ПЦР на антитела HLA B-27 положительный. На УЗИ кистей: симметричный полиартрит. На обзорной рентгенографии таза: двухсторонний сакроилиит 2-й стадии по Келлгрэну. Артрит тазобедренных суставов с признаками вторичных дегенеративных изменений. На рентгенографии грудного отдела позвоночника: единичные синдесмофиты на боковых углах отдельных тел позвонков. Большой был выставлен диагноз «анкилозирующий спондилит (впервые установленный), периферическая форма, серопозитивный по HLA B-27». Вероятно, АС у генетически предрасположенной пациентки протекал в стертой малосимптомной форме и после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 обострился.

Выводы/заключение

Возможно, инфекция SARS-CoV-2 может являться толчком к обострению малосимптомных и бессимптомных форм ИВРЗ, в частности АС, у генетически предрасположенных лиц.

АСЕПТИЧЕСКИЙ НЕКРОЗ ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19 И БЕСКОНТРОЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМИ

Ботабекова А.К., Баймухамедов Ч.Т., Махмудов Ш.А.

Медицинский центр болезней суставов города Шымкент (Шымкент, Казахстан)

Введение/цель

Тяжесть состояния и летальность при инфекции SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) обусловлена системным аутоиммунным поражением, в основе которого лежат гипервоспаление и гиперкоагуляция. Гиперкоагуляция и воспаление ведут к нарушению кровообращения в сосудах кости и костного мозга (ишемии)

и могут привести к развитию асептического некроза кости. Сегодня практически единственным доказанным препаратом для лечения тяжелого COVID-19 является дексаметазон (Д). Превышение рекомендуемой дозы и длительный прием Д, как и других глюкокортикоидов (ГК), может привести к серьезным побочным результатам. Одним из давно известных побочных действий ГК является развитие асептического некроза головки бедренной кости (АНГБК). АНГБК остается заболеванием с неизвестной этиологией и плохим прогнозом, в большинстве случаев в исходе требуется протезирование сустава. Гиперкоагуляция, воспаление и ГК являются известными факторами риска для этой патологии. Мы приводим описание клинического случая быстрого возникновения АНГБК после бесконтрольной терапии инфекции SARS-CoV-2 дексаметазоном.

Материал и методы

Представлены описание случая, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования (компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), магнитно-резонансная томография таза (МРТ)).

Результаты/обсуждение

Пациент А., 1983 года рождения, ранее суставные боли отрицает. В июле 2020 г. появились высокая температура, слабость, кашель, нарушение обоняния, вкуса. На КТ ОГК 2-сторонняя полисегментарная ковидная пневмония (поражение легких – 75%), анализ ПЦР на SARS-CoV-2 положительный. Лечился стационарно 20 дней, были высокие уровни С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ), ферритина. На фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), антибиотиками, симптоматическими препаратами на протяжении 7 дней принимал терапию Д в дозе 4–8 мг на физиологическом растворе (200,0 мл) внутривенно, капельно. После выписки продолжил терапию Д 8 мг 2 раза в сутки в течение 6 дней. При прекращении ГК были сильные боли в коленных суставах, которые купировали НПВП, трамadolом. Состояние стабилизировалось, боли в суставах не беспокоили. Спустя 8 месяцев, после незначительного переохлаждения, появились боли в тазобедренных суставах, в паху, больше слева. На момент осмотра (апрель 2021 г.): ограничение объема движений в обоих тазобедренных суставах, повышение СРБ до 14 мг/л (норма – 5 мг/л); СОЭ, антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду, ревматоидный фактор, антистрептолизин-О, мочевая кислота в норме; ИФА на хламидии отрицательный. Анализ крови на антитела к COVID-19 IgG и IgM отрицательный. На МРТ тазобедренных суставов (описание проф. Смирнова) определяется перестройка внутренней структуры, которая в первую очередь связана с развитием множественных инфарктов костного мозга, больше выраженных слева. Изменения в левой бедренной головке можно расценить как начальные проявления асептического некроза с фрагментацией костной ткани. Определяются участки отёка костного мозга в головке и шейке левой бедренной кости и в крыше левой вертлужной впадины. Изменения в тазобедренных суставах очень характерны для последствий приема глюкокортикостероидов.

Выводы/заключение

Данный случай иллюстрирует, как быстро может развиться заболевание при сочетанном воздействии трех возможных этиологических факторов: гиперкоагуляции, воспаления в результате инфекции SARS-CoV-2 и нерационального применения ГК. В «эпоху COVID-19» желание

любимым путем быстрее помочь больному с помощью ГК может привести к серьезным осложнениям. Вопрос о триггерной роли инфекции SARS-CoV-2 при АНГБК требует дальнейшего изучения.

МОНИТОРИНГ АНТИТЕЛ К DFS70 ПРИ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Верижникова Ж.Г., Панафилина Т.А., Торгашина А.В., Авдеева А.С., Попкова Т.В. ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Аутоантитела, нацеленные на макромолекулы, связанные с ядерными, цитоплазматическими и митотическими структурами, широко известные как антинуклеарные антитела (АНА), являются широко известными биомаркерами для дифференциальной диагностики иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) и инструментами для молекулярной характеристики их антигенов-мишеней. «Золотым стандартом» при тестировании АНА является непрямая реакция иммунофлюоресценции (НРИФ) на HEp-2-клетках – так называемый «антинуклеарный фактор» (АНФ). От 6 до 20% здоровых лиц могут быть позитивными по АНФ, что наиболее часто обусловлено наличием антител (АТ) к ядерному, ассоциированному с хроматином, белку массой 70 кДа, известному как DFS70 (или LEDGFp75), имеющих плотное мелко-крапчатое (dense fine speckled) свечение. Эти моноспецифические АТ редко обнаруживаются у пациентов с ИВРЗ.

Цель: оценить частоту обнаружения АТ к DFS70 у здоровых доноров (ЗД), пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) и с недифференцированными ИВРЗ.

Материал и методы

Исследованы сыворотки 45 ЗД (36 женщин и 9 мужчин; средний возраст (Me [25-й; 75-й процентиля]) – 50,4 [24,0; 72,0] года), 12 пациентов с СКВ (критерии SLICC, 2012; 10 женщин, 2 мужчины; средний возраст – 38,9 [17,0; 65,0] года; длительность заболевания – 100,3 [4,0; 432,0] мес.; SLEDAI 2K – 11,7 [2; 30] балла) и 16 АНФ-позитивных пациентов с недифференцированными ИВРЗ (14 женщин, 2 мужчины; средний возраст – 55,5 [18; 71,0] года). Классические АНА (гомогенный, крапчатый, смешанный типы свечения) и АТ к DFS70 определялись методом НРИФ с использованием в качестве субстрата смеси стандартных HEp-2-клеток и DFS70-KO (HEp-2 Elite, Immco Diagnostics, США). Верхняя граница нормы для АНФ соответствовала титрам флюоресценции <1:160.

Результаты/обсуждение

АНФ-позитивными были 15,6% ЗД и 100% пациентов с СКВ и с недифференцированными ИВРЗ. Классические АНА с гомогенным, крапчатым, смешанным типами свечения и отсутствием АТ к DFS70 выявлены у всех пациентов с СКВ, у 6,7% ЗД и у 18,8% пациентов с недифференцированными ИВРЗ. Моноспецифические АТ к DFS70 без классических АНА присутствовали у 8,9% ЗД, у 68,8% пациентов с недифференцированными ИВРЗ. Среди АНФ-позитивных ЗД частота изолированного обнаружения АТ к DFS70 составила 57%.

Выводы/заключение

Выявление моноспецифических АТ к DFS70 может рассматриваться в качестве перспективного маркера и потенциального критерия для исключения ИВРЗ.

**ЭНТЕЗИТЫ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ
С АКТИВНОСТЬЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ,
ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СТАТУСОМ
И КАЧЕСТВОМ ЖИЗНИ, СВЯЗАННЫМ
СО ЗДОРОВЬЕМ, У ПАЦИЕНТОВ
С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ**

Воробьева Л.Д., Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю.,
Корсакова Ю.Л., Губарь Е.Е.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Псориазический артрит (ПсА) – это хроническое воспалительное заболевание с поражением суставов, связок, позвоночника, часто развивающееся у пациентов с псориазом. Энтезит считается одним из отличительных признаков данного заболевания, имеет тесную взаимосвязь с активностью заболевания, нарушением функционального статуса и, как следствие, оказывает негативное влияние на качество жизни, связанное со здоровьем (КЖСЗ), у больных ПсА.

Цель: оценить распространенность энтезита и его взаимосвязь с некоторыми клиническими параметрами, активностью заболевания, функциональным статусом и КЖСЗ у пациентов с ПсА.

Материал и методы

В исследование включено 187 пациентов (97 (50,2%) мужчин, 90 (48,8%) женщин), все пациенты соответствовали критериям CASPAR. Средний возраст – 45,6±11,7 года; индекс активности по DAPSA – 21,05±21,03; длительность заболевания – 88 [16; 421] мес. Всем пациентам проводилось стандартное клиническое обследование, а также оценка показателей состояния здоровья по мнению пациента (EQ-5D, PsAID12, HAQ, BASDAI, FACIT-F). В дальнейшем проводился анализ двух групп: с наличием энтезитов (42,3%) и без энтезитов (57,7%); для оценки поражения энтезисов использовался Leeds Enthesitis Index (LEI).

Результаты/обсуждение

При сравнительной оценке двух групп было выявлено, что пациенты с наличием энтезитов были статистически значимо более активными по индексу DAPSA (40,7±23,3) по сравнению с группой без энтезитов (20,9±18,7). Также в данной группе наблюдалось значительно большее число болезненных (16,8±11,8 и 7,24±6,66) и припухших суставов (11,5±9,96 и 6,25±5,9) по сравнению с группой пациентов без энтезитов ($p<0,0001$). Поражение кожных покровов по индексу BSA было сопоставимо в обеих группах ($p=0,4$). При оценке показателей состояния здоровья по мнению пациентов выявлено, что в группе с энтезитами пациенты чаще испытывали боль (55,3±23,7 против 33,9±24,9), общая оценка заболевания значительно снижена (51,8±21,6 против 20,9±18,7) ($p<0,0001$). При сравнении двух групп по функциональному статусу было показано, что у больных с энтезитами BASDAI был значительно выше, чем у пациентов без энтезитов: 5,16±2,31 и 3,02±2,33 соответственно ($p<0,0001$). Аналогичные результаты были продемонстрированы с помощью опросника HAQ – 1,1±0,64 и 2,71±2,46 соответственно ($p<0,0001$). При оценке КЖСЗ с помощью общего опросника EQ-5D и специфического опросника PsAID12 данный показатель был статистически значимо хуже у пациентов с энтезитами: по EQ-5D – 0,6±0,2 и 0,72±0,2 соответственно ($p<0,0001$), по PsAID12 – 4,19±2,57 и 2,71±2,46 соответственно ($p<0,0001$).

Выводы/заключение

Наличие энтезитов значительно влияет на активность заболевания, функциональный статус и КЖСЗ у пациентов с ПсА.

**ВЛИЯНИЕ ТЯЖЕСТИ ПСОРИАЗА
НА АКТИВНОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ, КАЧЕСТВО
ЖИЗНИ, СВЯЗАННОЕ СО ЗДОРОВЬЕМ,
И ТРУДОСПОСОБНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ
С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ**

Воробьева Л.Д., Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю.,
Корсакова Ю.Л., Губарь Е.Е.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Псориазический артрит (ПсА) – это воспалительное заболевание с гетерогенной клинической манифестацией. На тяжесть заболевания и качество жизни, связанное со здоровьем (КЖСЗ), у данных пациентов поражение кожи оказывает значительное влияние.

Цель: оценить влияние кожных проявлений на активность заболевания, КЖСЗ и трудоспособность у больных ПсА.

Материал и методы

В исследование включены 187 пациентов (97 (50,2%) мужчин, 90 (48,8%) женщин); все пациенты соответствовали критериям CASPAR. Средний возраст – 45,6±11,7 года; индекс активности по DAPSA – 21,05±21,03; длительность заболевания – 88 [16; 421] мес. Всем пациентам проводилось стандартное клиническое обследование. Оценка тяжести поражения кожных покровов проводилась с помощью индекса BSA. Анализ КЖСЗ и трудоспособности с помощью опросников EQ-5D, PsAID12 и WPAI проводилась в двух группах пациентов с ПсА: с BSA>3% (40,5% пациентов) и BSA≤3% (59,5% пациентов).

Результаты/обсуждение

Пациенты с BSA>3% имели значительно более высокую активность заболевания по сравнению с пациентами с BSA≤3%. Так, индекс активности DAPSA в этих группах составил 37,0±23,0 и 24,0±21,1 соответственно ($p<0,0001$). При оценке КЖСЗ с помощью опросника PsAID12 показатели у пациентов с BSA>3% были статистически значимо хуже, чем у пациентов с BSA≤3% (4,48±2,4 и 2,56±2,46 соответственно; $p<0,001$). Аналогичные результаты были продемонстрированы с помощью опросника EQ-5D: у больных с BSA>3% показатель составил 0,73±0,17 ($p<0,0001$). Анализ трудоспособности с помощью опросника WPAI показал, что в группе с BSA>3% были значительно выше показатели абсентеизма (0,30±0,14; $p=0,002$), презентеизма (0,26±0,24; $p=0,001$), а также отмечалось значительное общее снижение производительности (0,35±0,34; $p=0,001$) и снижение повседневной активности (0,51±0,26; $p<0,0001$).

Выводы/заключение

У пациентов с ПсА и поражением кожи по индексу BSA>3% выше активность заболевания, а также наблюдалось значительное снижение КЖСЗ и трудоспособности, по сравнению с больными без выраженных поражений кожных покровов.

**ПЕРЕНОСИМОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ
РИТУКСИМАБА В ТЕРАПИИ СИСТЕМНОЙ
СКЛЕРОДЕРМИИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ
НАБЛЮДЕНИИ**

Гарзанова Л.А., Ананьева Л.П., Конева О.А.,
Десинова О.В., Овсянникова О.Б.,
Старовойтова М.Н., Шахметова Р.У.,
Хелковская-Сергеева А.Н.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Ритуксимаб (РТМ) применяется для лечения системной склеродермии (ССД) в течение длительного времени, но все еще очень мало данных о его переносимости и отдаленных нежелательных явлениях (НЯ).

Цель: оценить переносимость и безопасность РТМ при ССД в рамках открытого проспективного наблюдательного исследования.

Материал и методы

В исследование включено 149 больных ССД (женщин – 122 (82%)), получивших одну или часть одной инфузии РТМ. Средний возраст – $48 \pm 13,5$ года (от 17 до 74 лет); диффузная форма – 52%, лимитированная – 37%, перекрестная – 11%. Давность заболевания – $6,4 \pm 5,8$ года. Период наблюдения – 12 лет. Все больные получали глюкокортикоиды в средней дозе $11,7 \pm 4,8$ мг/сут. Иммуносупрессанты при включении в исследование получали 49% пациентов. Все больные получали РТМ дополнительно к проводимой терапии. НЯ оценивались и фиксировались врачом в стационаре сразу после инфузии РТМ, а затем путем опроса пациентов в течение всего периода наблюдения. Тяжелые НЯ определялись как потребовавшие госпитализации на срок более 24 часов, вызвавшие обострение заболевания, злокачественные новообразования или опасные для жизни ситуации. Учитывались все причины смерти независимо от лечения.

Результаты/обсуждение

Средняя продолжительность наблюдения за больными после первого введения составила $5,6 \pm 2,6$ года [834,4 пациенто-лет (ПЛ)]. Суммарная доза РТМ – $3,2 \pm 2,4$ г (0,5–11). НЯ зарегистрированы у 77 (52%) пациентов; общая частота НЯ составила 9,3/100 ПЛ (95% доверительный интервал (ДИ): 8–11). Наибольшая частота всех НЯ наблюдалась в первые 2–6 месяцев после первого курса РТМ, однако по тяжести это были в основном легкие НЯ (71%). Развития фатальных НЯ не было. Наиболее частыми НЯ были вторичные инфекции ($n=53$), при этом возникновения серьезных оппортунистических инфекций не отмечено. Общая частота всех инфекций составила 6,4/100 ПЛ (95% ДИ: 4,9–8,3), серьезных инфекций – 1,32/100 ПЛ (95% ДИ: 0,7–2,4). Уровень IgG в динамике снизился с $12,9 \pm 4,9$ до $10,1 \pm 3,4$ г/л ($p = 0,0001$), но оставался в нормальных пределах. Инфузионные реакции возникли у 15 больных (1,8/100 ПЛ; 95% ДИ: 1–3). Другие НЯ отмечены у 9 (6%) больных (1,1/100 ПЛ; 95% ДИ: 0,53–2,12). Общая частота серьезных НЯ составила 2,22/100 ПЛ (95% ДИ: 1,4–3,5; 19 человек). Среди серьезных НЯ отмечены: острая пневмония (7), инфузионные реакции (5), церебральная ишемия (1), острый панкреатит (1), аллергический пневмонит (1) и лимфома гортани (1), гнойный артрит (1), тромбоз вен нижних конечностей (1), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) (1). Зафиксировано 16 летальных случаев (1,91/100 ПЛ; 95% ДИ: 1,2–3,1). В большинстве случаев больные умерли от прогрессирования недостаточности функций жизненно важных органов, возникшей до начала лечения РТМ. Причинами смерти были: интерстициальное поражение легких (4); сердечная недостаточность на фоне склеродермической кардиопатии (2); острая почечная недостаточность (4); дыхательная недостаточность у больной с легочной артериальной гипертензией в сочетании с легочным фиброзом (2); пневмония (2); сепсис после хирургического вмешательства (1); ТЭЛА (1).

Выводы/заключение

В нашем исследовании общий профиль безопасности РТМ при ССД оценивался как благоприятный

и был сходным с другими ревматическими заболеваниями. При увеличении суммарной дозы РТМ не происходило увеличения НЯ. Частота смертельных случаев сравнима с таковой при других тяжелых аутоиммунных заболеваниях в наблюдательных исследованиях. РТМ может рассматриваться как относительно безопасный препарат при комплексной терапии ССД, когда стандартная терапия не эффективна.

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЬ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КРУПНЫХ СУСТАВОВ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРИТОМ

Глемба К.Е., Макаров М.А., Четина Е.В., Маглеваний С.В., Каратеев А.Е., Храмов А.Э., Кушнарёва И.Г., Нарышкин Е.А.
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Остеоартрит (ОА) – распространенное прогрессирующее заболевание суставов, характеризующееся хронической болью, потерей качества жизни и неизбежной инвалидизацией. Основным проявлением ОА является боль, которая становится решающим фактором обращения больных за медицинской помощью, приводит к снижению качества жизни и социальной активности, требует сложной и дорогостоящей комплексной терапии. На поздней стадии ОА при неэффективности консервативного лечения пациентам с выраженной болью и ограничением движений в суставах проводят тотальное эндопротезирование. У большинства больных эндопротезирование позволяет купировать боль и восстановить функцию сустава. Однако примерно 20% пациентов продолжают испытывать хроническую боль в области операции. Хроническая послеоперационная боль – это боль в области оперированного сегмента, сохраняющаяся на протяжении более 3 мес., умеренной или высокой интенсивности (≥ 40 мм по визуально-аналоговой шкале) и/или требующая регулярного приема анальгетиков.

Цель: определить факторы, влияющие на развитие послеоперационной боли у пациентов с остеоартритом после перенесенных операций эндопротезирования коленных и тазобедренных суставов.

Материал и методы

В исследование включено 130 пациентов с ОА крупных суставов нижних конечностей, которым было рекомендовано эндопротезирование. Средний возраст больных составил $56,5 \pm 8,9$ года. Из них 78 (60%) женщин и 52 (40%) мужчины. До оперативного вмешательства производился детальный сбор жалоб и анамнеза заболевания, данных о предшествующем консервативном лечении, демографических показателях, индексе массы тела (ИМТ), коморбидности; проводилось физикальное обследование. У всех больных получен биологический материал (цельная кровь) для создания единого банка с целью последующего выявления однонуклеотидного полиморфизма в генах *OPRM1* (rs1799971), *COMT* (rs468, rs6269, rs4633), *KCNS1* (rs734784) и *SCN9A* (rs6746030) и определения экспрессии генов катепсина S и K, MMP-9 и TIMP1 и каспазы 3. Было проведено 59 эндопротезирований коленного сустава (ЭПКС) и 71 эндопротезирование тазобедренного сустава (ЭПТБС). Через 3 и 6 мес. после оперативного вмешательства проводился детальный опрос на предмет выявления хронической послеоперационной боли, сопоставление клинических и генетических факторов.

Результаты/обсуждение

Наличие послеоперационной боли выявлено у 31% больных, большинство из которых (73%) – женщины: в 16% случаев – после ЭПКС, в 15% – после ЭПТС. Результаты позволяют понять, что чаще всего хроническая послеоперационная боль развивается у женщин с избыточной массой тела (ИМТ > 30 кг/м² у 68% обследованных), сопутствующей патологией (сахарный диабет 2-го типа – у 7%, ИБС – у 16%) и низкой стрессоустойчивостью и высокой тревожностью (от 8 баллов по шкале HADS).

Выводы/заключение

Решением проблемы послеоперационной хронической боли является комплексный подход к лечению пациентов, предрасположенных к развитию послеоперационной боли. Данный подход позволяет прогнозировать риск осложнений на дооперационном этапе и снизить риск развития послеоперационного болевого синдрома.

ФЕНОТИПЫ ОЖИРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РАННИМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Горбунова Ю.Н., Кондратьева Л.В., Попкова Т.В., Лила А.М., Насонов Е.Л.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Пациенты с ревматоидным артритом (РА) и ожирением имеют более низкий риск ранней смертности, чем пациенты с нормальным весом, – так называемый «парадокс ожирения». В литературе обсуждаются фенотипы ожирения: классическое ожирение; метаболически здоровый избыточный вес; латентное ожирение (нормальный вес при метаболических нарушениях, особенно при инсулинорезистентности (ИР) и дисбалансе адипоциткинов).

Цель: уточнить распространенность фенотипов ожирения и выявить факторы, предрасполагающие к «латентному ожирению», при раннем ревматоидном артрите без сахарного диабета или гипергликемии.

Материал и методы

В исследование включено 35 пациентов (23 женщины, 12 мужчин) с ранним РА (критерии ACR/EULAR, 2010), медиана возраста – 56 [43,0; 60,0] года, без опыта приема глюкокортикоидов и болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов, а также без установленного диагноза сахарного диабета. Медиана длительности заболевания составила 8,0 [6,0; 15,0] мес., серопозитивность по IgM ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинсодержащему пептиду (100%) с высокой активностью заболевания (DAS28 – 5,9 [5,2; 6,4], SDAI – 35,4 [27,0; 45,8], CDAI – 31,0 [26,0; 44,0] балл). Уровень инсулина измеряли с помощью электрохемилюминесцентного теста Elecsys (Roche Diagnostics), сывороточную концентрацию лептина – методом ELISA (DBS – Diagnostics Biochem Canada Inc., Канада). ИР определяли при помощи модели оценки гомеостаза индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) $\geq 2,77$. Уровень лептина считался повышенным при значениях $\geq 11,1$ нг/мл для женщин и $\geq 5,6$ нг/мл для мужчин. Избыточный вес/ожирение определялись по критериям Всемирной организации здравоохранения у пациентов с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м².

Результаты/обсуждение

Избыточный вес/ожирение были установлены у 19 (54,3%) пациентов с ранним РА; 4/19 (21%) имели повышенный уровень лептина и ИР; 11/19 (58%) – изолированную гиперлептемию. Нормальный ИМТ имели

16 (45,7%) пациентов с ранним РА, 2/16 (12,5%) имели повышенный уровень лептина и ИР, 6/16 (37,5%) – только гиперлептемию. Метаболические нарушения отсутствовали у 4 (21%) пациентов с избыточным и у 8 (50%) – с нормальным ИМТ ($p=0,02$). Классическое ожирение наблюдалось у 15 (43%), латентное – у 8 (23%) пациентов с ранним РА. Уровень лептина в сыворотке коррелировал со значением окружности талии (ОТ) ($r=0,58$; $p=0,02$), ИМТ ($r=0,71$; $p=0,0006$), скоростью оседания эритроцитов ($r=0,5$; $p=0,02$) в группе пациентов с РА и избыточным весом/ожирением, а также с ОТ ($r=0,59$; $p=0,03$), IgM РФ ($r=0,58$; $p=0,03$) и уровнем триглицеридов ($r=0,77$; $p=0,003$), индексом атерогенности ($r=0,62$; $p=0,03$) в группе пациентов с РА и нормальным весом.

Выводы/заключение

Среди фенотипов ожирения при раннем РА наиболее часто встречался классический тип, ассоциированный с абдоминальным ожирением и воспалением. Латентное (скрытое) ожирение наблюдалось несколько реже и было связано с неблагоприятным липидным профилем и абдоминальным ожирением, что повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при РА. Метаболически здоровый избыточный вес/ожирение при раннем РА наблюдались редко.

МИКРОКРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ДЕПОЗИТЫ СОЛЕЙ КАЛЬЦИЯ И КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ
Горохова В.А., Носков С.М., Широкова Л.Ю., Шепеляева Л.С.

ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (Ярославль)

Введение/цель

Определенная роль в патогенезе остеоартрита (ОА) может принадлежать субхондральной кости, которая подвергается ремоделированию с нарушением процессов биоминерализации и костного метаболизма. В интимных механизмах патогенеза ОА активно участвуют 2 вида кристаллов солей кальция: основной фосфат кальция (ОФК) и пирофосфат кальция дигидрат (ПКД). Если кристаллы ОФК имеют небольшой размер (1 нм) и визуально доступны только при электронной микроскопии, то кристаллы ПКД визуализируются при световой или поляризационной микроскопии. Кристаллы ПКД в большом количестве образуются хондроцитами, но достаточно быстро разрушаются неорганической пирофосфатазой. Известно, что в культуре хондроцитов кристаллы ПКД стимулируют митогенез, гиперэкспрессию агрессивных агентов в виде матричных металлопротеиназ, простагландинов и провоспалительных цитокинов.

Цель: определение встречаемости кристаллов ПКД в суставной синовиальной жидкости (СЖ) у больных ОА коленных суставов (КС), находящихся на консервативном лечении, и анализ у них клинико-инструментальных проявлений заболевания.

Материал и методы

В исследование включено 104 пациента с ОА КС преимущественно II–III рентгенологических стадий, у которых при артроцентезе получено не менее 0,2 мл СЖ (средний объем – 9,4 мл). Для определения микрокристаллических депозитов использовали поляризационную микроскопию нативного материала на БИОЛАМ-6Р. Клинико-инструментальную характеристику пациентов анализировали по визуальной-аналоговой

шкале боли (ВАШ), альгофункциональным индексам WOMAC и Лекена, магнитно-резонансной томографии (МРТ) КС по показателям синовиального выпота, толщины синовиальной оболочки и хряща в медиальной области большеберцовой кости, состоянию медиального мениска и трабекулярного отека костного мозга (ТОКМ).

Результаты/обсуждение

По нахождению кристаллов ПКД пациентов объединяли в группу с отсутствием или единичными кристаллами (ПКД–) – 8 (7,7%) пациентов, в группу с множественными кристаллами (ПКД+) – 96 (92,3%) пациентов. Установлено, что группа ПФК+ была старше практически на 10 лет (71,5 против 59,9 года) и имела большую длительность заболевания (12,9 против 7,4 года). Больные имели одинаковый индекс массы тела (31,4 и 31,2 кг/м²). Рентгенологическая стадия была более выражена в группе ПФК+ (среднее значение – 2,7) по сравнению с группой ПФК– (среднее значение – 1,8). По показателям интенсивности ВАШ и индекса WOMAC группы были сравнимы. Индекс тяжести ОА Лекена был более значим в группе ПФК+ (16,1 балла), чем в группе ПФК– (12,6 балла). По МРТ-картине группа ПФК+ характеризовалась значительно более выраженным синовиальным выпотом (2,28 против 1,67 балла) при сравнимой толщине синовиальной оболочки, существенно меньшей толщине хряща медиального компартмента большеберцовой кости (0,42 против 1,09 мм), а также большим повреждением медиального мениска по STOLLER. ТОКМ присутствовал у 100% пациентов группы ПФК+ и только у 63% – в группе ПФК–. Суммарный объем ТОКМ составил 29,2 и 5,4 мм³ соответственно.

Выводы/заключение

Проведенное нами исследование свидетельствует о том, что нахождение депозитов солей кальция в СЖ при ОА КС чаще всего встречается у пациентов более старших возрастных групп, ассоциируется с более выраженной стадией ОА и с более существенным разрушением хряща. Также кристаллы пирофосфата кальция определенно связаны с такими ведущими, но потенциально обратимыми звеньями быстрого прогрессирования ОА, как наличие и объем синовиального выпота и значительный по выраженности ТОКМ.

ОСОБЕННОСТИ АУТОИММУННОГО ПРОФИЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Гриднева Г.И., Аронова Е.С., Кудрявцева А.В., Черкасова М.В., Белов Б.С., Нурбаева К.С.
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

По имеющимся литературным данным, от 33 до 50% больных COVID-19 обнаруживают повышение титра антинуклеарных (ANA) и других аутоантител в крови. Известно также, что коронавирусы активируют множественные пути активации комплемента. Клинические проявления COVID-19 тяжелого течения часто напоминают комплементопатии, что, предположительно, может объясняться наличием генетической предрасположенности, связанной с нарушением регуляции комплемента. Роль этих механизмов все еще не ясна, однако высказываются предположения о том, что аутоиммунная дисрегуляция после перенесенного COVID-19 может приводить к развитию

иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) у предрасположенных лиц или к появлению новых симптомов у больных с фоновым ИВРЗ, включая обострение заболевания. Изучение спектра аутоантител у больных ИВРЗ, перенесших COVID-19, остается актуальной проблемой в связи с клиническими и терапевтическими особенностями этой группы пациентов.

Цель: оценить аутоиммунный профиль пациентов с ИВРЗ, перенесших COVID-19.

Материал и методы

В исследование включено 33 пациента (17 женщин, 16 мужчин; средний возраст – 47,4±19 лет) со следующими диагнозами: псориатический артрит (ПсА) – 9 (27%); остеоартрит (ОА) – 9 (27%); спондилоартриты – 15 (46%). 21% больных отрицали наличие симптомов COVID-19 в анамнезе. 79% отмечали какие-либо признаки COVID-19 за 3,095±1,45 мес. до госпитализации (медиана – 3 [2; 4] мес.). Все больным был проведен хроматографический экспресс-тест SARS-CoV-2 IgG/IgM (Xiamen Biotime Biotechnology, Китай) на наличие антител к SARS-CoV-2 и выявлены антитела IgG. Всем больным были проведены анализы на ANF-Нep2 и Anti-ds-DNA (аппаратным методом), антитела к бета-2-гликопротеину IgM, IgG, антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду (АЦЦП), С-реактивный белок, ревматоидный фактор, Anti-Sm, Anti-centr, Anti-SCL, С3- и С4-компоненты комплемента, антитела к цитоплазматическому антигену Jo-1 методом ИФА.

Результаты/обсуждение

Аутоиммунный профиль пациентов с ИВРЗ можно описать следующим образом: АЦЦП обнаружены у 3 (9%) пациентов (у 2 с анкилозирующим спондилитом (АС), у 1 – с ПсА); ANF-Нep2 (аппаратный метод) – у 7 (20%) (у 4 – с АС, у 3 – с ПсА), причем в 1 случае – в низком титре (1/160), в 2 – в среднем (1/320), в 4 – в высоком (1/640). У всех пациентов отсутствовали Anti-ds-DNA (аппаратный метод), ревматоидный фактор, Anti-Sm, Anti-centr, Anti-SCL, АТ к Jo-1, Антитела к бета-2-гликопротеину IgM. Антитела к бета-2-гликопротеину IgG выявлены у 1 (3%) пациента с АС. С3-компонент комплемента ниже 0,9 определялся у 4 (11%) больных (у 1 – с АС, у 1 – с ПсА – 1, у 2 – с ОА); С4-компонент комплемента ниже 0,1 – у 1 (3%) пациента с АС.

Выводы/заключение

Полученные данные позволяют предполагать возможность развития аутоиммунных реакций, приводящих к появлению новых аутоантител, в исследуемой группе. Снижение С3-компонента комплемента у 11% больных может быть следствием перенесенной новой коронавирусной инфекции. Необходимо дальнейшее проспективное исследование для изучения клинических и иммунологических особенностей больных с ИВРЗ, перенесших COVID-19.

ЛЕЧЕНИЕ ТУГОПОДВИЖНОСТИ СУСТАВОВ У БОЛЬНЫХ С ЭНДОКРИННОЙ АРТРОПАТИЕЙ

Гусейнов Н.И.¹, Гусейнова Н.Н.², Сулейманова Р.Т.²
¹Азербайджанский Медицинский Университет (Баку, Азербайджан);

²Центральная больница нефтяников (Баку, Азербайджан)

Введение/цель

Тугоподвижность суставов – синдром ограничения подвижности суставов (СОПС) – является самым частым ревматическим проявлением при эндокринной артропатии (ЭА).

Цель: оценить эффективность и переносимость внутрисуставной кортикостероидной (КС) терапии в комплексном лечении СОПС у больных ЭА.

Материал и методы

Обследованы 176 больных ЭА (92 – с сахарным диабетом (СД), 84 – с тиреоидитом), имеющие СОПС (плечевые суставы). Давность заболевания ЭА – от 4 до 10 лет. Давность СОПС – от 2 мес. до 5 лет. В зависимости от проводимой терапии больные были разделены на 2 группы – основная и контрольная. Обе группы больных получали нестероидные противовоспалительные, антидиабетические, анти тиреоидитные препараты и внутрисуставные КС (Дипроспан – 0,5 мл) на пораженные суставы. Внутрисуставное введение КС проводилось 1 раз в неделю (всего 1–3 инъекции). До и через 24 часа после внутрисуставного введения КС у всех больных определялся уровень сахара в крови. Больные основной группы дополнительно получали препараты системной энзимотерапии (Вобэнзим – 15 табл./сут.). Эффективность терапии оценивалась по общепринятым критериям, принятым в ревматологии: боль – по визуально-аналоговой шкале, амплитуда движений в суставах, эффективность лечения – по оценке врача и больного, лабораторным данным (глюкоза, скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок, циркулирующие иммунные комплексы).

Результаты/обсуждение

В результате проведенной терапии в сравнимых группах больных было обнаружено статистически не значимое уменьшение болевого синдрома и увеличение объема движений. Следует отметить, что у 12 больных (7 – с СД, 5 – с тиреоидитом) основной группы и у 16 из 80 больных контрольной группы не было отмечено существенных клинико-лабораторных улучшений. В этих группах больных срок давности поражения периферических суставов составлял более 4 лет, а клинические симптомы СОПС соответствовали II–III стадиям болезни. А также у 5 больных СД была обнаружена инсулинозависимая форма СД. Необходимо отметить, что повышение уровня сахара в крови было отмечено у 2 больных в основной группе и у 16 больных – в контрольной. Побочные эффекты проводимой терапии у основной группы больных отмечены не были. В то же время в контрольной группе у 12 больных были отмечены тошнота, головные боли, диспепсические явления, сухость во рту, гипертензия и гипергликемия.

Выводы/заключение

Клиническая эффективность комбинированной терапии больных СОПС, страдающих ЭА, в обеих группах больных была одинаковой. Включение в комплексную терапию препарата Вобэнзим способствует уменьшению побочных эффектов КС (тошнота, головные боли, диспепсические явления, сухость во рту, гипертензия и гипергликемия) и улучшает оптимизацию течения патологического процесса.

РОЛЬ ПОЛИФЕРМЕНТНОЙ ТЕРАПИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРИТОМ

Гусейнов Н.И.¹, Гусейнова Н.Н.²

¹Азербайджанский Медицинский Университет (Баку, Азербайджан);

²Центральная больница нефтяников (Баку, Азербайджан)

Введение/цель

Представлены результаты исследования эффективности полиферментных препаратов в комплексном

лечении больных остеоартритом (ОА). Полиферментные препараты способствуют улучшению физической активности, эмоционального состояния, социального функционирования и регрессии суставного синдрома у больных ОА.

Цель: определение динамики показателей качества жизни (КЖ) больных остеоартритом, получавших комплексную терапию, включающую прием полиферментного препарата Phlogenzum.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 80 больных ОА в возрасте от 40 до 66 лет (средний возраст – $56,05 \pm 4,64$ года), среди которых преобладали женщины (84,4%). В 85,5% случаев больные страдали полиостеоартритом, в 14,5% – двухсторонним гонартрозом. Средняя длительность заболевания остеоартритом составила $10,3 \pm 3,5$ года. Средний показатель рентгенологической стадии ОА по Келлгрену – $2,0 \pm 0,5$. При оценке степени функциональной недостаточности суставов (ФНС) по общепринятой методике у 4 (7%) больных выявлена ФНС 0 степени, у 36 (60%) – ФНС I степени, у 20 (33%) – ФНС II степени. Все больные до начала лечения отмечали наличие боли в периферических суставах, интенсивность которой по визуально-аналоговой шкале в среднем составила $6,1 \pm 3,5$. У 42 (70%) пациентов отмечались явления синовита и периартрита, у 15 (25%) – только явления синовита, у 3 (5%) – только явления периартрита. Все больные получали комплексную терапию, включающую прием полиферментного препарата Phlogenzum (Mucos Pharma, Германия) по 3 табл. 3 раза в день за 40 мин до еды с 200 мл воды, поливитамины и алоэ внутримышечно. Курс лечения продолжался 2 недели.

Результаты/обсуждение

Через 2 нед. от начала лечения отмечалось уменьшение болевого синдрома ($p=0,00001$), скованности ($p=0,00003$) и сокращение времени прохождения по прямой линии ($p=0,004$). При оценке КЖ, связанного с общим здоровьем, была обнаружена статистически значимая положительная динамика показателей шкал «физическое функционирование», «физическая боль», «психологическое здоровье», «ролевое эмоциональное функционирование» и «социальное функционирование» анкеты SF-36 ($p<0,01$); шкал «энергичность», «болевые ощущения», «эмоциональные реакции», «физическая активность» опросника NHP ($p<0,01$). Специальные опросники MCAO3 и KOOS продемонстрировали статистически значимую положительную динамику показателей всех своих подшкал ($p<0,01$). Результаты проведенного исследования показывают, что двухнедельный прием больными ОА препарата Phlogenzum по 3 табл. 3 раза в сутки в сочетании с поливитаминами и препаратом, улучшающим периферическое кровообращение, оказывает положительный клинический эффект и улучшает показатели КЖ, прежде всего связанные с суставной болью, о чем свидетельствует статистически значимая положительная динамика всех подшкал специальных опросников (MCAO3 и KOOS). Отсутствие такой динамики одновременно по всем шкалам двух общих опросников (SF-36, NHP) можно объяснить наличием сопутствующей патологии у данных больных или коротким промежутком времени между опросами. Очевидны уменьшения болевых ощущений у больных, получающих Phlogenzum, что приводит к улучшению их физической активности, эмоционального состояния и социального функционирования.

Выводы/заключение

Прием препарата Phlogenzym по 3 табл. 3 раза в сутки способствует повышению КЖ больных ОА, динамику которого можно оценить с помощью опросников SF-36, NHR, MCAO3 и KOOS.

**НАФТАЛАНОТЕРАПИЯ
ПРИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ
СПОНДИЛОАРТРИТАХ**

Гусейнов Н.И.

Азербайджанский Медицинский Университет (Баку, Азербайджан)

Введение/цель

Вопросы лечения периферических спондилоартритов (пСпА) сложны и еще до конца не изучены.

Цель: изучить эффективность аппликацию нафталанской нефти в комплексной физиотерапии у больных пСпА.

Материал и методы

Проведены лечебно-реабилитационные мероприятия у 120 больных пСпА. В зависимости от проводимого метода лечения больные были разделены на 2 группы. Обе группы больные получали синусоидально-модулированный ток (СМТ), лечебную физкультуру (ЛФК) и массаж. Больные I группы ($n=68$) в качестве местного лечения на периферические суставы дополнительно получали аппликацию нафталанской нефти. Контрольную (II) группу составили пациенты с пСпА, не получавшие местных процедур ($n=52$). Больные обеих групп получали фоновую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП): диклофенак – 150 мг/с. Влияние локальной терапии на эволюцию патологического процесса изучено в динамике клинических и лабораторных данных (скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок, иммуноглобулины) до и после лечения.

Результаты/обсуждение

После проведенного физиолечения у подавляющего числа больных достигнуто отчетливое улучшение состояния: уменьшение боли, скованности; увеличение объема движений в периферических суставах; уменьшение дозы или отмена НПВП. Клиническая картина заболевания, как правило, коррелировала с лабораторными данными, что указывало на уменьшение активности у больных, получавших физиопроцедуры, в более ранние сроки, чем у больных, не получавших этого вида лечения.

Выводы/заключение

В результате исследования уточнены показания и разработана методика физиотерапевтического лечения с использованием аппликации нафталанской нефти на периферические суставы в комплексе синусоидально-модулированных токов, ЛФК и массажа у больных пСпА.

**КОМПЛЕКСНАЯ СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА
ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЕ
СОВРЕМЕННЫХ СИМПТОМ-
И СТРУКТУРНО-МОДИФИЦИРУЮЩИХ
ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ
ОСТЕОРТРИТОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ I–
III СТАДИЙ**

Давлатзода А.Д., Саидов Ё.У., Халилова Д.А.,

Шарифзода Ф.Б., Ризоева О.Р.

ТГМУ им. Абуали ибни Сино (Душанбе, Таджикистан)

Введение/цель

Цель: сравнительный анализ и оценка эффективности моно- и комбинированной терапии препаратами Структум и Артра с препаратами гиалуроновой кислоты (ГЛК) (остенил и остераж) интраартикулярно у пациентов с первичным остеоартритом (ОА) коленных суставов (КС) I–III стадий.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 103 больных с первичным ОА КС I–III стадий по Келлгрэну – Лоуренсу с интенсивностью болевого синдрома >40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Обследованные пациенты были распределены на три группы: 1-я группа – пациенты с I стадией ОА ($n=26$); 2-я группа – пациенты со II стадией ОА ($n=40$); 3-я группа – пациенты с III стадией ОА ($n=37$). Длительность исследования составила 9 месяцев (6 мес. терапии и 3 мес. наблюдения). Всем пациентам 1-й группы в комплексе с препаратами симптоматического ряда был назначен Структум по 500 мг \times 2 раза в сутки в течение 6 мес. В то же время все пациенты 2-й и 3-й групп получали препарат Артра: в течение первых 3 недель по 1 табл. 3 раза в день, в последующем – по 1 табл. 2 раза в день в течение 6 мес. Определенное число больных 2-й и 3-й групп (35,0 и 43,2% соответственно) при соответствующих показаниях дополнительно получали интраартикулярные инъекции препаратов ГЛК (остераж, остенил).

Результаты/обсуждение

Статистически значимое уменьшение интенсивности болевого синдрома по ВАШ и улучшение показателей индекса Womac (всех его составляющих параметров и суммарного значения), а также улучшение клинико-лабораторных показателей тяжести и активности ОА наблюдались с 3-го месяца терапии и на протяжении всего периода наблюдения, преимущественно у пациентов с ранним ОА. Исходно все обследованные пациенты с первичным ОА КС с целью купирования болевого синдрома принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) постоянно (78,5%) или по потребности (27,6%). Спустя 6 мес. от начала терапии только 32,9% больных нуждались в дополнительном приеме препаратов из группы НПВП.

Выводы/заключение

Курсовое применение препаратов симптоматического ряда и структурно-модифицирующих препаратов (Структум и Артра) в эффективной суточной дозе у пациентов с первичным ОА КС (особенно на ранних стадиях заболевания) как в виде монотерапии, так и в сочетании с препаратами ГЛК (интраартикулярно) позитивно влияет на все клинические симптомы ОА коленных суставов: происходит быстрый и эффективный регресс болевого синдрома и скованности, заметное улучшение функционального состояния пациентов, прием НПВП максимально лимитируется.

**ОСОБЕННОСТИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ
ПРОЯВЛЕНИЙ ПЕРЕКРЕСТНОЙ ФОРМЫ
СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ**

Десинова О.В., Старовойтова М.Н., Хелковская-Сергеева А.Н., Шаяхметова Р.У., Ананьева Л.П.
ФГБУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Перекрестная форма системной склеродермии (пССД) является характерным представителем широкой известной группы overlap-синдромов в ревматологии

и вызывает большие затруднения в диагностическом и терапевтическом плане.

Цель: изучение особенностей периферических проявлений пССД.

Материал и методы

100 пациентов с пССД (83 женщины, 17 мужчин) были стандартно обследованы. У 68 пациентов была ССД с поли-/дерматомиозитом (ПМ/ДМ), у 32 – ССД с ревматоидным артритом (РА). Возраст пациентов – от 17 до 74 лет ($45 \pm 14,4$ года), длительность заболевания – от 6 мес. до 35 лет (7 [3–9] лет). Группу сравнения составили 100 пациентов с классической ССД (кССД).

Результаты/обсуждение

Феномен Рейно имелся у всех больных пССД и кССД, но при пССД реже развивались дигитальные сосудистотрофические нарушения рубчики, язвочки ($p < 0,02$) и некрозы ($p < 0,001$). Преобладало лимитированное поражение кожи, особенно у пациентов с ССД и РА (97%). Кожный счет у больных пССД был статистически значимо ниже, чем у пациентов с кССД ($p < 0,05$). У 1/3 больных ССД с ПМ/ДМ имелись также характерные для ДМ изменения: симптом Готтрона – у 13 больных, периорбитальный отек – у 11, эритема в зоне декольте – у 6, симптом «руки механика» – у 15. Гиперпигментация варьировала в пределах 34–47%. При пССД статистически значимо реже наблюдались телеангиэктазии ($p = 0,04$), кальциноз и остеолиз ($p = 0,04$), что отличает эту форму от лимитированной кССД. Суставная и мышечная патология в соответствии с выделенными подгруппами была значительно более выраженной, чем при кССД. Суставные проявления заболевания статистически значимо чаще преобладали в группе пССД по сравнению с кССД ($p < 0,001$). Чаще наблюдались артриты с поражением проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых суставов, лучезапястных, коленных и голеностопных суставов. У пациентов с ССД и РА статистически значимо чаще наблюдался эрозивный артрит 2–4-й стадий, чем у больных кССД ($p < 0,001$). Характерным проявлением ССД является поражение периартикулярных тканей с формированием контрактур, преимущественно кистей (84% – у пациентов с кССД), что реже встречалось у больных пССД (73%). Выявлялась деформация кистей по типу РА, но с наличием фиброзных контрактур, фиксированных подвывихов и характерным склеродермическим поражением кожи, что обусловило своеобразный вид кистей больных ССД и РА. Выраженный мышечный синдром в виде миалгий и проксимальной мышечной слабости наблюдался в группе пССД в 68% случаев за счет больных с ССД и ПМ/ДМ.

Выводы/заключение

Таким образом, клиническая картина периферических проявлений пССД имеет свои особенности. Более часто встречается лимитированное поражение кожи, но, в отличие от типичной лимитированной кССД, статистически значимо реже отмечались телеангиэктазии, кальциноз и остеолиз. Феномен Рейно встречается часто, однако тяжесть поражения была меньше: значительно реже у больных пССД развиваются дигитальные язвенно-некротические изменения. Суставной синдром, наоборот, более выражен, часто превалировал в картине заболевания: артралгии, симметричные артриты мелких и/иногда крупных суставов с утренней скованностью, приводящие к формированию фиброзных сгибательных контрактур, межостной атрофии мышц тыла кистей, иногда – к ульнарной девиации пальцев кистей, образованию ревматоидных узелков и развитию эрозий в суставах кистей, характерных для РА, наблюдающихся преимущественно у больных ССД и РА,

сочетаясь у части больных с остеолитом и/или кальцинозом, свойственным кССД. Поражение мышц по типу ПМ с повышением мышечных ферментов и нарушениями показателей электромиографии наблюдалось в основном у больных с ССД и ПМ.

ВИСЦЕРАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ В СОЧЕТАНИИ С ПОЛИ/ДЕРМАТОМИОЗИТОМ (OVERLAP-СИНДРОМ)

Десинова О.В., Старовойтова М.Н., Хелковская-Сергеева А.Н., Шаяхметова Р.У., Аняшева Л.П.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Перекрестная форма системной склеродермии (пССД), или overlap-синдром, характеризуется сочетанием двух или нескольких системных ревматических заболеваний с ССД. Перекрест ССД с поли-/дерматомиозитом (ПМ/ДМ) встречается, по данным литературы, от 10 до 37% случаев.

Цель: изучение висцеральных проявлений у данной категории больных.

Материал и методы

Проводилось стандартное клиническое обследование 68 пациентов с ССД+ПМ/ДМ (52 женщины, 16 мужчин). Возраст пациентов – от 17 до 74 лет (в среднем – $43 \pm 13,9$ года), длительность заболевания – от 6 мес. до 35 лет (в среднем – 5 [2–7] лет).

Результаты/обсуждение

Наиболее часто отмечалось поражение легких – у 76% пациентов. У 59% пациентов имелась одышка при физической нагрузке, у 18% – малопродуктивный сухой кашель, у 12% – крепитация в базальных отделах легких, акцент и расщепление 2-го тона на легочной артерии. Интерстициальные изменения легких, преимущественно в билатерально-базальных отделах разной степени выраженности, имелись у 65% пациентов и носили диффузный характер у 12%, по данным рентгенографии и/или КТ органов грудной клетки. Рестриктивные нарушения (форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) менее 80%) выявлены у 62% пациентов, из них у 24% – ФЖЕЛ менее 69%. Повышение систолического давления в легочной артерии (от 38 до 100 мм рт. ст., в среднем – $53,1 \pm 14,8$ мм рт. ст.) наблюдалось у 10% пациентов. Отмечалась преимущественно вторичная легочная гипертензия на фоне умеренных или выраженных интерстициальных изменений (ФЖЕЛ < 75%). При корреляционном анализе выявлена связь возраста начала болезни и развития признаков интерстициального заболевания легких ($p < 0,05$) и легочной гипертензии ($p < 0,01$). Со стороны сердечно-сосудистой системы у 1/3 пациентов отмечались сердцебиения, перебои в работе сердца, колющие боли за грудиной. При инструментальных исследованиях различные отклонения выявлялись практически у всех больных. У 48,5% пациентов отмечались диффузные изменения миокарда левого желудочка, у 32% – нарушение внутрижелудочковой проводимости, у 9% – предсердные и у 6% – желудочковые экстрасистолы, у 12% – полная блокада левой ножки пучка Гиса, у 9% – блокада правой ножки пучка Гиса, у 1,5% – очагово-рубцовые изменения миокарда ЛЖ, у 23,5% – адгезивный перикардит. Было отмечено статистически значимо более частое развитие аритмий у больных с поздним дебютом заболевания ($p < 0,05$). Изменения желудочно-кишечного тракта были

представлены поражением пищевода. Затруднения глотания испытывали 57% пациентов, причем у 15% дисфагия появилась в первый год заболевания параллельно развитию мышечного синдрома. Гипотония пищевода рентгенологически отмечалась в 78% наблюдений. Поражение почек, свойственное ССД, не наблюдалось.

Выводы/заключение

Знание и своевременное выявление патологической симптоматики, характерной для пССД, способствуют назначению адекватной терапии и улучшению прогноза заболевания в целом.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ ДО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ОЦЕНКИ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ШКАЛЫ ХАРРИСА: ДАННЫЕ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛИЗА

Дубинин А.О., Ильиных Е.В., Храмов А.Э., Дубинина Т.В., Макаров М.А., Бялик Е.И.
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Поражение тазобедренных суставов (ТБС) при анкилозирующем спондилите (АС) рассматривается как фактор неблагоприятного прогноза, быстро приводящий к инвалидизации больных. По результатам российских исследований, коксит встречается у 56% больных АС. При этом потребность в эндопротезировании ТБС составляет всего 8%, что связывают с применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

Цель: оценить состояние ТБС у больных АС до проведения тотального эндопротезирования (ТЭТБС) с помощью количественной шкалы Харриса.

Материал и методы

В ретроспективное исследование было включено 170 пациентов с достоверным диагнозом АС, соответствовавших модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984), находившихся на стационарном лечении в травматолого-ортопедическом отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 1998 по 2020 г. Всем пациентам было планомерно выполнено ТЭТБС. Большинство пациентов были мужчинами ($n=137$ – 80,6%). Средний возраст больных составил $38,1 \pm 11,3$ года (min – 18 лет; max – 65 лет). Инвалидность имели 80% пациентов: 1-ю группу – 14,1%, 2-ю группу – 50%, 3-ю группу – 15,9%. Функциональная недостаточность суставов (ФНС) на момент оперативного лечения в 64,1% случаев соответствовала III ст, в 26,5% – IV ст, в 9,4% – II ст. Большинство больных (62,9%) имели умеренную активность АС; высокую активность АС имели 17,1% пациентов, низкую – 20%. Перед ТЭТБС большинство (85,9%) пациентов имели III ст вторичного коксартроза, 14,1% – IV ст. Средний уровень С-реактивного белка (СРБ) составил $8,3 [4,0; 21,0]$. Нестероидные противовоспалительные препараты получали 61,7% больных, сульфасалазин – 20,6%, метотрексат – 7,7%, системные глюкокортикоиды – 8,8%, ГИБП – 31,1%. Уровень боли до оперативного лечения по визуально-аналоговой шкале составил $72,3 \pm 14,0$ (min – 30; max – 100).

Результаты/обсуждение

Общее значение индекса Харриса до оперативного лечения составило $37,9 \pm 15,4$ (min – 1; max – 70). Уровень боли по шкале Харриса: отсутствует – 0,5%, слабая – 2,3%, умеренная временами – 7,7%, умеренная постоянно – 38,3%,

сильная – 44,7%, невыносимая – 6,4%. Функции сустава: 1) хромота: отсутствует – 2,3%, слабая – 11,8%, умеренная – 42,9%, сильная – 43,0%; 2) дополнительная опора: отсутствует – 26,4%, трость на большие расстояния – 4,1%, трость постоянно – 29,4%, один костыль – 4,2%, две трости – 5,2%, два костыля – 30,5%; 3) ходьба на расстояние: без ограничения – 4,1%, 1000 метров – 27,1%, 500 метров – 44,7%, по квартире – 21,2%, не способны ходить – 2,9%; 4) одевание обуви: без затруднений – 4,2%, с трудом – 65,8%, невозможно – 30%; 5) способность сидеть: в любом кресле – 64,2%, в высоком кресле – 28,2%, невозможность сидеть – 7,6%; 6) подъем по лестнице: шаг за шагом без поручней – 1,7%, шаг за шагом, держась за поручни – 28,8%, с трудом, поднимая одну ногу и ставя рядом другую – 50%, невозможно – 19,4%. Общественным транспортом могли пользоваться 74,7% пациентов. Фиксированное приведение более 10° было отмечено у 70% пациентов, фиксированная внутрь ротация при полном разгибании более 10° – у 77%, сгибательная контрактура более 15° – у 60,5%. Изменение длины конечности менее 3 см наблюдалось у 83,5% пациентов.

Выводы/заключение

У большинства пациентов с АС до проведения ТЭТБС имелись выраженные функциональные нарушения сустава – средний балл по шкале Харриса составил $37,9 \pm 15,4$, при этом 83% больных испытывали умеренную и сильную боль, 73,6% были вынуждены использовать дополнительную опору. Результаты исследования позволяют рекомендовать использование количественной шкалы Харриса в повседневной клинической практике врачами-ревматологами с целью своевременного выявления показаний для направления больных АС и кокситом на консультацию к травматологу-ортопеду.

МАКРОСКОПИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПОРАЖЕНИЯ ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛИТЕ: ДАННЫЕ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛИЗА

Дубинин А.О., Ильиных Е.В., Храмов А.Э., Дубинина Т.В., Макаров М.А., Бялик Е.И.
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Цель: оценить макроскопические изменения костной ткани головок бедренных костей при анкилозирующем спондилите (АС).

Материал и методы

В ретроспективное исследование было включено 170 пациентов с достоверным диагнозом АС, соответствовавших модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984), находившихся на стационарном лечении в травматолого-ортопедическом отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 1998 по 2020 г. Всем пациентам было планомерно выполнено тотальное эндопротезирование тазобедренных суставов (ТЭТБС). Средний возраст дебюта АС составил $20,7 \pm 8,4$ года (min – 4 года; max – 47 лет). Средний возраст на момент установления диагноза АС – $27,6 \pm 9,2$ года (min – 13 лет; max – 59 лет). Средняя задержка в постановке диагноза – $6,9 \pm 5,8$ года (min – 0 лет; max – 38 лет). Средняя длительность от начала заболевания до ТЭТБС – $17,1 \pm 8,5$ года (min – 2 года; max – 47 лет), при этом длительность боли в тазобедренном суставе (ТБС) – $7,4 \pm 4,8$ года (min – 1 года; max – 36 лет). Нестероидные противовоспалительные препараты получали 61,7% больных, сульфасалазин – 20,6%,

метотрексат – 7,7%, системные глюкокортикоиды – 8,8%, генно-инженерные биологические препараты – 31,1%.

Результаты/обсуждение

У 119 (70%) пациентов обнаружены макроскопические признаки остеонекроза головки бедренной кости (ОНГБК). У 79 (46,4%) больных имелся анкилоз ТБС, в том числе фиброзный – у 77,2%, костный – у 22,8%. Протрузия вертлужной впадины выявлялась у 128 (75,2%) пациентов. Кисты в области вертлужной впадины обнаружены у 65 (38,2%) пациентов, в том числе единичные – в 78,5% случаев, множественные – в 21,5%. Заполнение вертлужной впадины грануляционной тканью было зафиксировано у 155 (91,1%) пациентов. Остеофиты по краям вертлужной впадины имелись у 153 (90%) больных. Хрящ в области вертлужной впадины полностью отсутствовал у 122 (71,7%) пациентов, у остальных наблюдалось или частичное стирание хрящевого слоя в местах наибольшей нагрузки на хрящ (в 6,5% случаев), или его помутнение (в 21,8% случаев). Деформация головки бедренной кости (ГБК) выявлена в 98,2% случаев, деформация в следствии остеонекроза ГБК – в 76,6%. Эрозивирование ГБК встречалось у 46,4% пациентов. Хрящ на ГБК полностью отсутствовал у 130 (76,5%) больных, у остальных наблюдалось или частичное стирание хрящевого слоя в местах наибольшей нагрузки на хрящ (в 11,2% случаев), или его помутнение (в 12,3%).

Выводы/заключение

Потребность в ТЭТБС возникла в среднем через 7,4±4,8 года от момента появления клинических признаков коксита. В 70% случаев макроскопическая картина поражения ТБС при АС характеризовалась ОНГБК, практически в половине случаев – анкилозом ТБС, преимущественно фиброзным (77,2%), полным или частичным отсутствием хряща в области вертлужной впадины и ГБК.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НАРУШЕНИЙ УРОВНЯ ВИТАМИНА D У ПАЦИЕНТОВ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Елисеева Л.Н., Тихомирова Н.Ю.,

Проскуракова И.И.

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (Краснодар)

Введение/цель

Дефицит витамина D (или гиповитаминоз D) – патологическое состояние, которое приводит к нарушению метаболизма кальция и влияет на скорость развития остеопороза. Выделяют три состояния дефицита витамина D в зависимости от уровня 25(ОН)D в сыворотке: <20 нг/мл – дефицит витамина D; 21–29 нг/мл – недостаточность витамина D; ≥30 нг/мл – целевой уровень витамина D. Указанный минимально допустимый уровень витамина D (30 нг/мл) рекомендован Международной ассоциацией остеопороза (IOF) и Российской ассоциацией остеопороза. У пациентов ревматологического профиля имеются факторы, снижающие плотность костной ткани (ограничение физической активности, лекарственные средства), которые трудно полностью нивелировать. В то же время нарушения уровня витамина D являются модифицируемым фактором риска формирования остеопороза.

Цель: изучение распространенности нарушений уровня витамина D у пациентов ревматологического профиля.

Материал и методы

Проанализированы лабораторные данные 300 пациентов, направленных к ревматологу в период с января по апрель 2021 г. Концентрация витамина D предварительно была определена только у 60 из них.

Результаты/обсуждение

Возраст обследованных был от 20 до 85 лет, средний возраст – 52,6±16,0 года. Гендерный состав был представлен женщинами (86%). В структуре нозологических диагнозов преобладали ревматоидный артрит (35,7%), деформирующий остеоартрит (32,1%), системная склеродермия (7,1%), гипермобильность суставов (3,6%), ревматическая полимиалгия (3,6%), гиперурикемия (3,6%); у 14,2% пациентов диагноз не был установлен и назначено дообследование. Исследование уровня витамина D было проведено только у 20% пациентов, направленных к ревматологу. Уровень витамина D у этих пациентов не достигал нижней границы целевых значений и находился в пределах от 9,4 до 29 нг/мл; средний уровень составил 19,5±5,9 нг/мл. Уровни витамина D распределились следующим образом: 50% лиц имели дефицит и 50% лиц – недостаточность. Среди лиц с нарушениями уровня витамина D (дефицит, недостаточность) прием глюкокортикоидов (преднизолон, метилпреднизолон) отмечен у 21,4% обследованных, прием ингибиторов протонной помпы – у 50%.

Выводы/заключение

В структуре нозологических диагнозов у пациентов, направляемых к ревматологу, преобладают ревматоидный артрит и деформирующий остеоартрит. Обращает на себя внимание низкая частота исследования уровня витамина D у пациентов ревматологического профиля (всего 20% обследованных), а средний его уровень соответствует дефициту (19,5±5,9 нг/мл). Отмечается высокая распространенность факторов риска развития остеопороза у обследованных пациентов: преобладают женский пол (86%), возраст (средний возраст – 52,6±16,0 года), употребление лекарственных препаратов (50% принимают ингибиторы протонной помпы, 21,4% – глюкокортикоиды). С учетом вышеизложенного рекомендовано включить исследование уровня витамина D в обязательный стандарт обследования у пациентов ревматологического профиля.

ФЕНОТИПЫ

СОСТАВА ТЕЛА У БОЛЬНЫХ С СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

Ефремова А.О., Добровольская О.В., Гарзанова Л.А.,

Демин Н.В.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Изучить частоту различных фенотипов состава тела у больных системной склеродермией (ССД).

Материал и методы

В исследование включено 47 женщин с достоверным диагнозом ССД: 29 (61,7%) – с лимитированной, 18 (38,3%) – с диффузной формой заболевания. Медиана длительности заболевания – 8,0 [4,0; 17,0] лет. Всем пациентам проведена оценка состава тела с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA). Индекс аппендикулярной мышечной массы (АМИ) рассчитывали как отношение аппендикулярной мышечной массы (АММ) к росту в квадрате (кг/м²). Мышечную силу измеряли с помощью кистевой динамометрии и теста 5-кратного вставания со стула (ТВС), а для определения функционального состояния мышц использовали определение скорости ходьбы и краткий комплекс тестов оценки физической формы (ККТ ОФФ или SPPB). Саркопения (СП) была диагностирована при силе кистей <16 кг, ТВС>15 с, АММ<15 кг или АМИ<5,5 кг/м². Диагнозом тяжелой СП ставился при скорости ходьбы ≤0,8 м/с

или ККТ ОФФ \leq 8 баллов. Ожирение определялось денситометрически при обнаружении общей жировой массы >35% состава тела. Остеопороз (ОП) диагностировался на основании критериев ВОЗ, а остеосаркопения – при наличии ОП и/или остеопении (ОПе) и СП.

Результаты/обсуждение

Медианы АММ и АМИ составили 15,9 [14,6; 19,3] кг и 6,4 [5,7; 6,9] кг/м² соответственно, а общая жировая масса – 27,1 [20,4; 34,1] кг. Медиана процентного содержания жира в организме составила 39,2 [34,6; 43,1] %. ОП выявлен у 24 (51,1%), а ОПе – у 11 (23,4%) человек. 10 (21,3%) женщин имели низкий АММ и низкий АМИ, 6 (12,7%) – только низкий АММ. Сниженная мышечная сила была обнаружена у 21 (44,7%) женщины, в то время как наличие СП было подтверждено лишь у 10 (21,3%) пациенток, из них у 5 (10,6%) была тяжелая СП. Статистически значимой разницы в частоте СП среди пациентов с лимитированной и диффузной формами ССД не выявлено – у 4 (15,4%) и 6 (33,3%) лиц соответственно ($p=0,27$). Нормальный фенотип состава тела был обнаружен у 3 (6,4%) женщин, изолированные ОП/ОПе – у 13 (27,7%), изолированное ожирение – у 7 (14,9%), остеопеническое ожирение – у 13 (27,7%), саркопеническое ожирение – у 1 (2,1%), остеосаркопения – у 3 (6,4%), остеосаркопеническое ожирение – у 6 (12,8%) больных ССД без статистически значимых различий между пациентами с лимитированной и диффузной формами ССД.

Выводы/заключение

Таким образом, среди обследованных женщин в постменопаузе с ССД нормальный фенотип состава тела был обнаружен только в 6,4% случаев, а патологические фенотипы – в 93,6%. Наиболее часто встречались фенотипы с ожирением – у 55,3%, из них у четверти лиц диагностирована СП, в то время как у больных без ожирения частота СП составляла 15%. Изолированная СП не выявлена ни у одной пациентки.

ЧАСТОТА И ФАКТОРЫ РИСКА НИЗКОЙ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН С СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

Ефремова А.О., Добровольская О.В., Бабак В.В., Демин Н.В., Торощова Н.В.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Оценить минеральную плотность костей (МПК) и выявить факторы риска низкой МПК у женщин с системной склеродермией (ССД).

Материал и методы

В исследование включены 173 женщины, из них 110 – в постменопаузе (медиана возраста – 60 [55; 63] лет) и 63 – в пременопаузе (медиана возраста – 35 [31; 44] лет). МПК оценивали в поясничном отделе позвоночника (ПОП), шейке бедра (ШБ) и в проксимальном отделе бедра в общем (ПОБ) с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA). Низкая МПК диагностировалась при Т-критерии $<-1,0$ стандартного отклонения (СО) у женщин в постменопаузе и при Z-критерии $<-2,0$ СО у женщин в пременопаузе. Взаимосвязь между показателями МПК и ССД у пациентов оценивалась с помощью однократного линейного регрессионного анализа.

Результаты/обсуждение

Низкая МПК была обнаружена у 66% пациенток: у 79% и 18% женщин в постменопаузе и пременопаузе

соответственно. Среди женщин в постменопаузе остеопороз (ОП) был диагностирован в 47% случаев, остеопения – в 32% случаев. У женщин в постменопаузе выявлена зависимость МПК ПОП, ШБ и ПОБ от индекса массы тела (ИМТ) ($\beta=0,27$, $p=0,010$; $\beta=0,47$, $p<0,001$ и $\beta=0,45$, $p<0,001$ соответственно), длительности приема глюкокортикоидов (ГК) ($\beta=-0,31$, $p=0,008$; $\beta=-0,34$, $p=0,003$ и $\beta=-0,27$, $p=0,022$ соответственно). Кроме того, для МПК ШБ и ПОБ определена негативная связь с С-реактивным белком (СРБ) ($\beta=-0,32$, $p=0,016$ и $\beta=-0,29$, $p=0,029$ соответственно), а для МПК ПОП – с текущей и кумулятивной дозами ГК ($\beta=-0,24$, $p=0,039$ и $\beta=-0,29$, $p=0,014$ соответственно). У женщин в пременопаузе МПК ПОП, ШБ и ПОБ зависела от ИМТ ($\beta=0,51$, $p<0,001$; $\beta=0,45$, $p=0,003$ и $\beta=0,47$, $p=0,002$ соответственно), длительности приема ГК ($\beta=-0,45$, $p=0,004$; $\beta=-0,47$, $p=0,003$ и $\beta=-0,48$, $p=0,002$ соответственно) и кумулятивной дозы ГК ($\beta=-0,48$, $p=0,002$; $\beta=-0,51$, $p=0,001$ и $\beta=-0,46$, $p=0,004$ соответственно); а для МПК ШБ и ПОБ дополнительно – от уровня 25(ОН)D ($\beta=0,52$, $p=0,008$ и $\beta=0,54$, $p=0,005$ соответственно), для МПК ПОП – от длительности ССД ($\beta=-0,44$, $p=0,004$).

Выводы/заключение

Низкая МПК была диагностирована у 66% женщин с ССД. Низкий ИМТ, кумулятивная доза ГК и продолжительность применения ГК были независимыми факторами риска низкой МПК у лиц как в пременопаузе, так и в постменопаузе. Дополнительные факторы риска, такие как продолжительность ССД и низкий уровень витамина D, были выявлены для пременопаузальных женщин, а текущая и кумулятивная доза ГК и уровень СРБ – для пациенток в постменопаузе.

ПРИМЕНЕНИЕ АЗИТРОМИЦИНА У БОЛЬНЫХ РЕАКТИВНЫМ АРТРИТОМ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ

Журавлева М.О.

ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России (Оренбург)

Введение/цель

В начале пандемии COVID-19 при контакте с большим коронавирусной инфекцией и при повышении температуры пациентам амбулаторно назначался азитромицин в течение 3–5 дней. В дальнейшем необоснованное назначение антибиотиков было отменено, однако население продолжало принимать их самостоятельно, что приводило к побочным реакциям и антимикробной резистентности. В то же время этиопатогенетическое лечение при реактивном артрите (РеА) подразумевает назначение азитромицина.

Цель: определить наиболее эффективную схему назначения азитромицина у больных реактивным артритом в условиях пандемии.

Материал и методы

В исследование включено 105 амбулаторных больных РеА, средний возраст – 37,16 \pm 12,7 года. Все получали найз по 100 мг 2 раза в день, антимикотическую терапию; азитромицин *per os*: пациенты I группы – в первый день 1 г, затем еще 4 дня по 500 мг, пациенты II группы – по 1 г на 1-й, 7-й, 14-й дни, пациенты III группы – по 500 мг в течение 3 дней в неделю, курс лечения – 1 месяц. Группы по 35 человек были сопоставимы по полу, возрасту, течению процесса, активности, функциональной недостаточности. Эффективность оценивалась по изменению клинико-лабораторных данных, УЗИ суставов, эрадикации инфекции. Статистическая обработка проведена

с применением пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты/обсуждение

После назначения азитромицина у всех больных исчезли признаки урогенитального воспаления, конъюнктивита, дактилита и паховой лимфаденопатии, снизилась выраженность синовита, нормализовалась температура. Во всех группах статистически значимо уменьшилось в среднем число болезненных и припухших суставов (в I группе — с $3,62 \pm 0,5$ до $1,6 \pm 0,42$ и с $3,0 \pm 0,5$ до $1,3 \pm 0,38$ соответственно; во II группе — с $3,7 \pm 0,39$ до $1,61 \pm 0,37$ и с $2,7 \pm 0,3$ до $1,06 \pm 0,34$ соответственно; в III группе — с $3,92 \pm 0,37$ до $1,06 \pm 0,46$ и с $3,19 \pm 0,38$ до $0,43 \pm 0,22$ соответственно; $p < 0,008$). Статистически значимо снизились интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале (мм) и время утренней скованности (мин): в I группе — с $66,6 \pm 3,85$ до $35,0 \pm 6,6$ и с $106,57 \pm 24,36$ до $28,12 \pm 9,6$ соответственно; во II группе — с $69,5 \pm 3,73$ до $27,0 \pm 6,11$ и с $94,28 \pm 22,6$ до $17,93 \pm 7,4$ соответственно; в III группе — с $74,73 \pm 2,62$ до $26,06 \pm 7,66$ и с $100,4 \pm 25,0$ до $7,5 \pm 3,35$ ($p < 0,003$). Причем в I группе время утренней скованности в течение месяца уменьшилось значительно, а через 3 месяца статистически не значимо увеличилось, а в других группах продолжилась тенденция к снижению. Общее состояние здоровья пациента статистически значимо уменьшилось во II (с $7,12 \pm 0,33$ до $3,55 \pm 0,55$ см; $p < 0,0001$) и I группе (с $4,27 \pm 0,44$ до $2,8 \pm 0,6$ см; $p < 0,05$). В III группе данный показатель менялся статистически не значимо — с $8,75 \pm 1,54$ до $4,9 \pm 2,48$ см. Эффективность по Δ HAQ во всех группах была значительная. Среднее значение СОЭ в I группе уменьшилось с $11,34 \pm 1,9$ до $5,87 \pm 0,9$, во II — с $18,55 \pm 2,32$ до $10,9 \pm 2,6$, в III — с $13,07 \pm 1,5$ до $5,17 \pm 1,31$ ($p < 0,03$). Индекс DAS28 от умеренной активности снизился до ремиссии во всех группах: в I — с $3,85 \pm 0,83$ до $2,58 \pm 0,2$, во II — с $4,22 \pm 0,14$ до $2,26 \pm 0,2$, в III — с $4,18 \pm 0,1$ до $1,81 \pm 0,3$ ($p < 0,0001$). Во всех группах отмечалась высокая активность по BASDAI до лечения ($5,71 \pm 0,35$ — в I группе, $5,96 \pm 0,3$ — во II группе, $6,14 \pm 0,23$ — в III группе), после она статистически значимо уменьшилась в III группе до $2,10 \pm 0,63$, во II — до $2,4 \pm 0,4$, в I — до $2,85 \pm 0,63$ ($p < 0,0001$). По ASDAS активность в среднем была очень высокая в III и II группах, высокая — в I группе ($3,76 \pm 0,17$, $3,66 \pm 0,16$ и $3,17 \pm 0,22$ соответственно), после лечения она статистически значимо снизилась до ремиссии в III и II группах и до низкой — в I группе ($1,23 \pm 0,27$, $1,25 \pm 0,16$ и $1,93 \pm 0,25$ соответственно; $p < 0,0004$). Побочные реакции в виде гастралгий и тошноты отмечались во всех группах, крапивница — во II и III.

Выводы/заключение

Применение азитромицина в терапии РеА имеет статистически значимый положительный клинический, лабораторный и функциональный эффекты, которые были наиболее выражены при III схеме.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОТРЕКСАТА

Журавлева М.О

ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России (Оренбург)

Введение/цель

С 2019 года мир захватила пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), которая унесла жизни почти 3 млн человек. В Российской Федерации на настоящий момент заболели более 4,5 млн жителей. Коронавирусная инфекция внесена в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих. Актуальность проблемы

очевидна. Течение данного заболевания у ревматологических больных с системными проявлениями, находящимися на супрессивной терапии, представляет несомненный интерес.

Цель: изучить особенности течения новой коронавирусной инфекции на фоне применения метотрексата у больных хроническим реактивным артритом с системными проявлениями.

Материал и методы

Под наблюдением находились 30 больных хроническим урогенитальным реактивным артритом с системными проявлениями, принимавшие метотрексат по 7,5 мг в неделю. Средний возраст — $38,8 \pm 11,3$ года. Преобладал олигоартрит с преимущественным поражением суставов нижних конечностей со средней степенью активности и II степенью функциональной недостаточности суставов. Ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду были отрицательными. Ультразвуковое исследование у всех подтвердило наличие синовита суставов нижних конечностей различной степени выраженности. До пандемии у всех проведена элиминация инфекции (анализ ПЦР на *Chlamidia trachomatis* после проведенного этиологического лечения был отрицательным).

Результаты/обсуждение

В 2020 г. подтвержденной новой коронавирусной инфекцией заболели 5 пациентов, у всех заболевание протекало в легкой форме: температура тела в среднем $37,5$ °C до трех дней. Все отметили боли в горле, заложенность носа, насморк, снижение обоняния, боли в суставах, утреннюю скованность в них, ломоту в костях, выраженную слабость, сердцебиение. Отмечалось увеличение длительности утренней скованности на фоне коронавирусной инфекции. У 2 пациентов появились выраженные боли в крестцово-подвздошных суставах. Один жаловался на высыпания на теле. Циркулирующие иммунные комплексы после выздоровления составили в среднем от 233,6 Ед ОП (Ме [25%; 75%] — 245 [230; 245] Ед ОП) до 126,4 Ед ОП (127 [114; 138] Ед ОП), показатели скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка менялись статистически не значимо.

Выводы/заключение

Таким образом, новая коронавирусная инфекция у больных хроническим реактивным артритом на фоне применения метотрексата протекала в легкой форме, характеризовалась усилением суставного синдрома и длительности утренней скованности.

ЗАВИСИМОСТЬ ДИНАМИКИ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ ОТ ПОКАЗАТЕЛЯ DAS28 ЧЕРЕЗ 12 МЕСЯЦЕВ ТЕРАПИИ ДЕНОСУМАБОМ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Коваленко П.С., Дыдыкина И.С., Смирнов А.В.,
Насонов Е.Л.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Воспаление, которое развивается при ревматоидном артрите (РА), наряду с поражением различных органов и систем приводит, к развитию локальной и генерализованной потери костной ткани. Применение деносумаба (моноклональные антитела к RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа-В)) — новой антирезорбтивной терапии — снижает активность остеокластов,

увеличивает минеральную плотность костной ткани (МПК), а также потенциально оказывает влияние на эрозивный процесс при РА.

Цель: оценить эффект терапии деносуабом на МПК в зависимости от активности РА.

Материал и методы

66 постменопаузальных женщин (средний возраст — 59,6±7,4 года) с РА (средняя длительность РА — 17,7±10,4 года) и остеопорозом (ОП) (в соответствии с рекомендациями РАОП, 2012) получали подкожно деносуаб в дозе 60 мг каждые 6 мес. в течение 12 мес. Позитивными по ревматоидному фактору (РФ) были 47 (72%) пациенток, по антителам к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП) — 48 (74%). 34 (49%) пациентки продолжали прием глюкокортикоидов (ГК). Исходно и через 12 мес. пациенткам проводилась двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия для оценки МПК в проксимальном отделе бедренной кости (шейке бедра и бедре в целом), поясничном отделе позвоночника (L₁–L₄), дистальном отделе предплечья (ДОП). С такой же периодичностью (исходно и через 1 год) была проведена рентгенография кистей и стоп с последующей оценкой эрозивно-деструктивных изменений в суставах по методике Sharp/van der Heijde (SVH). В предыдущих исследованиях на этой выборке было продемонстрировано статистически значимо увеличение МПК в целом по группе (вне зависимости от приема ГК), а также вклад различных факторов на динамику МПК. Средний показатель активности РА по DAS28 составил исходно 4,01±1,02 и статистически значимо не изменился через 1 год терапии. Согласно определяемой по DAS28 степени активности, 5 (7,6%) пациенток имели 0-ю степень активности РА, 7 (10,6%) — 1-ю степень, 45 (68,1%) — 2-ю степень, 9 (13,6%) — 3-ю степень.

Результаты/обсуждение

В группе пациенток, имевших активность 0 по DAS28, статистически значимых изменений МПК через 12 мес. отмечено не было (вероятно, из-за небольшой численности группы). В группе пациенток с активностью 1 статистически значимо увеличилась МПК в L₁–L₄ ($p=0,02$). В группе с активностью 2 увеличение МПК ($p<0,05$) было отмечено в L₁–L₄, шейке бедра и в целом по бедру. В группе активности 3 статистически значимое увеличение МПК было отмечено в L₁–L₄ и в целом по бедру.

Выводы/заключение

По результатам исследования было показано, что увеличение МПК через 12 мес. терапии деносуабом не зависело от исходной активности пациентов с РА по DAS28. Таким образом, увеличение МПК в L₁–L₄ было отмечено у пациентов с низкой, средней и высокой активностью РА, в то время как в области бедра — у пациентов с умеренной и высокой активностью.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОСТЕОПОРТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ: АЛГОРИТМ FRAX VS МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ФГБНУ НИИР им. В.А. НАСОНОВОЙ

Кожевникова П.О., Коваленко П.С., Глухова С.И., Дыдыкина И.С., Лиля А.М.
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Для определения 10-летней вероятности возникновения остеопоротических переломов была разработана математическая модель — алгоритм FRAX. Однако

FRAX имеет ряд ограничений при оценке риска переломов у больных ревматоидным артритом (РА). В ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой была разработана математическая прогностическая модель оценки риска возникновения низкоэнергетических переломов при РА, включающая 2 основных фактора — кумулятивную дозу глюкокортикоидов (ГК) и наличие остеопороза (ОП) в области шейки бедренной кости, а также 2 дополнительных фактора: для пациентов моложе 65 лет — наличие ишемической болезни сердца, для лиц старше 65 лет — наличие язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки.

Цель: сравнить прогностическую точность оценки риска возникновения низкоэнергетических переломов у больных РА с использованием прогностической модели, разработанной в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, и алгоритма FRAX.

Материал и методы

В проведенном проспективном многолетнем исследовании обследовано 70 женщин в возрасте от 40 до 80 лет, страдающих РА. Длительность наблюдения составила 8,0±1,2 года. При включении в исследование средний возраст пациентов составил 55,4±7,8 года, средняя длительность РА — 14,7±10,2 года. Всем пациентам проведено общее клиническое обследование с оценкой анамнестических данных, а также данных рентгеновской денситометрии, выполненной при включении в исследование. Рассчитан риск развития остеопоротических переломов с помощью алгоритма FRAX (Россия) и прогностической модели ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Сопоставлен вероятный риск остеопоротических переломов и случаи произошедших переломов.

Результаты/обсуждение

Исходно, согласно алгоритму FRAX, низкий риск возникновения остеопоротических переломов имели 35 (50%) пациентов, высокий — 35 (50%); по данным прогностической модели ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой низкий риск возникновения переломов имели 33 (47%), высокий — 37 (53%) пациентов. Прогноз математической модели ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 66% случаев совпадал с прогнозом алгоритма FRAX. За период наблюдения низкоэнергетические переломы произошли у 18 (26%) женщин, у 14 (78%) из них риск переломов, согласно прогностической модели ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, был оценен как высокий, в то время как по прогнозу FRAX высокий риск был установлен у 12 (67%) из 18 пациенток. Чувствительность и специфичность алгоритма FRAX составили 67% и 56% соответственно, чувствительность и специфичность прогностической модели ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой — 78% и 56% соответственно.

Выводы/заключение

Прогностическая модель, разработанная в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, показала более высокую чувствительность и сравнимую специфичность в определении риска развития низкоэнергетических переломов у больных РА в сравнении с алгоритмом FRAX.

НИЗКОЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ ПЕРЕЛОМЫ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ПРИ МНОГОЛЕТНЕМ ПРОСПЕКТИВНОМ НАБЛЮДЕНИИ

Кожевникова П.О., Коваленко П.С., Бланк М.Ю., Дыдыкина И.С.
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Хроническое воспаление при ревматоидном артрите (РА) сопровождается локальной (периартикулярный остеопороз) и генерализованной потерей минеральной плотности костной ткани (МПК) осевого и периферического скелета, что приводит к снижению прочности костной ткани и повышенному риску развития низкоэнергетических переломов. По современным данным, низкоэнергетические переломы при РА происходят в 1,5 раза чаще, чем в популяции.

Цель: определить частоту и локализацию впервые возникших или повторных низкоэнергетических переломов у больных РА при проспективном многолетнем наблюдении.

Материал и методы

В исследование включено 80 женщин в возрасте от 30 до 80 лет, страдающих РА. Длительность наблюдения составила $8,23 \pm 1,28$ года; возраст на момент обследования в динамике — $62,5 \pm 8,7$ года, продолжительность РА — $23,2 \pm 10,1$ года. 74 (92,5%) женщины были в менопаузе, возраст начала менопаузы — $47,9 \pm 4,8$ года. Всем пациентам проведено клиническое обследование с оценкой анамнестических данных и проводимой терапии. Выполнена рентгенография дистальных отделов кистей и стоп в прямой проекции, рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции, денситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости.

Результаты/обсуждение

За период наблюдения количество больных с переломами увеличилось с 22 (27,5%) до 36 (45%) человек. Произошло 25 новых случаев низкоэнергетических переломов, в т. ч. у 6 больных — повторно, у 14 — впервые. Больные распределены в две группы: «с переломами» и «без переломов», произошедших за период наблюдения. Число пациентов с переломами в анамнезе не различалось в группах и составило соответственно 6 (30%) и 15 (25%) ($p=0,65$). Исходно и в динамике средний возраст, длительность и активность РА в обеих группах были сопоставимы. При включении в исследование ОП был у 15 (75%) больных «с переломами» и у 29 (48%) — «без переломов» ($p=0,03$), при этом число пациентов, у которых МПК соответствовала ОП, не различалось — 12 (60%) и 23 (38%) ($p=0,08$), но статистически значимо различалось при динамическом контроле — 16 (80%) и 30 (50%) соответственно ($p=0,01$). За период наблюдения в группе «с переломами» терапия ГК получали 16 (80%) пациентов, в группе «без переломов» — 28 (47%) ($p=0,01$). Наиболее частые локализации переломов: кости предплечья — 6 (24%), кости голени — 5 (20%), вертебральные переломы — 4 (16%), анатомическая шейка плечевой кости — 4 (16%), другие — 6 (24%).

Выводы/заключение

За 8-летний период наблюдения количество больных с низкоэнергетическими переломами увеличилось на 17,5%. У каждого 4-го пациента впервые или повторно произошел перелом. Наиболее частой локализацией переломов были кости предплечья, кости голени и вертебральные переломы. Больные группы «с переломами» статистически значимо чаще принимали ГК и имели ОП в анамнезе.

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ
С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ –
УРОКИ ПЕРВОГО ГОДА ПАНДЕМИИ**
Колхидова З.А.¹, Арсеньева С.В.¹, Маткава В.Г.²,
Никишина И.П.¹

¹ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва);

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва)

Введение/цель

В начале пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) предполагалось, что болезнь будет наиболее тяжело протекать у «иммунокомпрометированных» больных, в том числе у детей с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (РЗ).

Цель: провести анализ особенностей течения COVID-19 у детей с РЗ.

Материал и методы

В ретроспективный анализ включены все пациенты с РЗ, находящиеся под наблюдением детского ревматологического отделения (ДРО) ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, перенесшие COVID-19 за период с апреля 2020 по май 2021 г. Проведен анализ спектра клинических проявлений COVID-19 у детей с различными РЗ, проводимой терапии и последствий COVID-19 в отношении течения РЗ.

Результаты/обсуждение

За период пандемии в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой зарегистрирован 161 случай инфекции COVID-19, перенесенной детьми с РЗ. Критерии диагноза COVID-19 включали альтернативно наличие антител IgM+/IgG+ к SARS-CoV-2 либо ПЦР РНК SARS-CoV-2+, а также учет анамнестических данных. Бессимптомно инфекцию перенесли 87 пациентов, у 68 имелись различные клинические симптомы. До июля 2020 г. было зарегистрировано только 4 пациента, переболевших COVID-19, в течение II полугодия 2020 г. число пациентов составило 45, за 1-й квартал 2021 г. число переболевших детей составило 112. Анализ выявления антител показал, что у тех, кто переболел бессимптомно (116), IgG выявлялись статистически значимо чаще ($p<0,005$), чем у тех, кто имел клинические проявления инфекции (65). Клинические проявления COVID-19 у большинства (35%) проявлялись субфебрилитетом, у 21% — ринитом, у 23% — аносмией, у 11,8% — ангиной, у 8,7% — кашлем, у 7,5% — артралгиями/миалгиями, у 3,7% — диспепсией, у 1,2% — КТ-подтвержденной пневмонией, в 1 (0,6%) случае — сыпью. Возраст детей, переболевших COVID-19 с клиническими проявлениями, был статистически значимо выше по сравнению с перенесшими бессимптомно (Me 15 [17; 13] лет против Me 11 [8; 14] лет; $p<0,001$). Лечение COVID-19 включало антибактериальную терапию у 8 (5%) пациентов, прием нестероидных противовоспалительных препаратов — у 7 (4%) и их комбинацию — в 14 (9%) случаях. Случаи заболевания COVID-19 регистрировались практически при любой нозологии РЗ без различий в тяжести течения COVID-19. В числе перенесших COVID-19 зарегистрировано 110 (68%) детей с различными вариантами ювенильного артрита (ЮА) (53 — с клиническими симптомами, 57 — с бессимптомным течением), 15 (9%) — с системным вариантом ЮА (6 — с клиническими симптомами, 9 — с бессимптомным течением), 29 (18%) — с системными заболеваниями соединительной ткани, 5 (3%) — с различными аутовоспалительными заболеваниями. У 2 пациентов выявлена экстремально редкая патология — оссифицирующая прогрессирующая фибродисплазия, 1 из которых COVID-19 перенес

легче других членов семьи – возможно, вследствие исходно применявшейся терапии тофацитинибом. Базисные противовоспалительные препараты (БПВП) получали 55 пациентов с клиническими симптомами и 77 бессимптомно перенесших COVID-19, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – 36 и 42 пациента соответственно. Подтверждено предположение о более легком течении COVID-19 у пациентов, принимающих пероральные глюкокортикоиды (ГК): 23 перенесли бессимптомно, 11 – с легкой степенью тяжести. Длительность РЗ и применения иммуносупрессивной терапии в обеих группах были сопоставимы. Коррекция противоревматической терапии потребовалась у 27 пациентов: у 11 были временно отменены и ГИБП, и БПВП; у 14 отменен только метотрексат; у 1 – только ГИБП; 1 пациенту была увеличена пероральная доза ГК. Обострение РЗ отмечено у 24 пациентов, перенесших COVID-19, из них 17 – с клиническими проявлениями. У 9 из числа пациентов, временно отменивших терапию, развилось обострение РЗ.

Выводы/заключение

У детей с РЗ независимо от приема иммуносупрессивных препаратов и ГИБП новая коронавирусная инфекция протекала в легкой форме либо бессимптомно. В 14% случаев в хронологической связи с перенесенной инфекцией COVID-19 независимо от ее клинических проявлений развилось обострение РЗ. Количество случаев выявления COVID-19 у детей с РЗ неуклонно нарастает, что требует продолжения исследования с оценкой отдаленных исходов.

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ НА ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ У ЖЕНЩИН С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И БЕСПЛОДИЕМ

Кошелева Н.М., Власова Г.А., Глухова С.И., Перминова С.Г.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Известно, что около трети пациенток с ревматоидным артритом (РА), диагностированным до наступления первой беременности, имеют сниженную фертильность, более длительный период до наступления первой беременности по сравнению со здоровыми женщинами. Отрицательное влияние на функционирование репродуктивной системы может оказывать как само заболевание, так и проводимая лекарственная терапия.

Цель: определить показатель антимюллера гормона (АМГ) – основного маркера овариального резерва у пациенток с РА и бесплодием, получавших и не получавших терапию метотрексатом (МТ).

Материал и методы

В наблюдательное исследование были включены 32 больные РА и бесплодием в возрасте 36 [33; 39] лет, составившие основную группу, и 40 соматически здоровых пациенток с бесплодием, сопоставимых по возрасту, длительности и виду бесплодия, – группа сравнения. Больные РА были стратифицированы на 2 подгруппы: 19 пациенток, получавших терапию МТ от 10 до 25 мг/нед. (Ме [25-й; 75-й перцентиль] – 15 [15; 20] мг/нед.) в течение 18,7 [1; 15] мес., и 13 больных, которым лечение МТ не проводилось. Обе подгруппы не отличались по возрасту, длительности и степени активности РА ($p > 0,05$). АМГ определяли количественно с использованием стандартного хемилюминисцентного анализа на парамагнитных

частицах в сыворотке крови. Нормативные значения АМГ – 1,0–10,6 нг/мл, значение менее 1 нг/мл расценивалось как снижение овариального резерва.

Результаты/обсуждение

Больные РА имели более низкие показатели АМГ при сравнении с соматически здоровыми пациентками: 2,10 [0,8; 3,3] против 2,73 [1,7; 6,2] нг/мл ($p = 0,043$); у них чаще диагностировалось снижение овариального резерва: у 8 (25%) против 2 (5%) пациенток ($p = 0,015$). Показатель АМГ у больных, получавших МТ (2,1 [1,4; 2,9] нг/мл), был ниже, чем у больных без терапии МТ (1,8 [0,8; 3,3] нг/мл; $p_{1-2} = 0,788$) и в группе сравнения (2,7 [1,5; 6,1] нг/мл; $p_{1-c} = 0,074$). Выявленная тенденция к снижению показателя в 1-й подгруппе не достигала статистически значимого различия, возможно, из-за небольшой выборки. Уровень АМГ в сыворотке крови закономерно снижается с возрастом. Корреляционный анализ зависимости уровня АМГ от возраста пациенток с РА показал наиболее выраженное снижение АМГ в подгруппе пациенток, получавших МТ, по сравнению с подгруппой не лечившихся МТ ($r_s = -0,563$; $p < 0,05$). Отмечена слабая отрицательная корреляция значения АМГ с возрастом начала терапии МТ ($r_s = -0,459$; $p < 0,05$).

Выводы/заключение

Пациентки с РА имеют более низкие показатели АМГ, и применение МТ ассоциируется с более выраженным снижением у них овариального резерва. Возраст начала терапии МТ отрицательно коррелирует со значением АМГ. Больным РА со скомпрометированной репродуктивной функцией и снижением овариального резерва, планирующим терапию МТ, следует рекомендовать реализацию репродуктивного потенциала в более раннем возрасте или сохранение генетического материала до начала лечения МТ.

УРОВЕНЬ АДИПОЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ С СУБКЛИНИЧЕСКИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Кривотулова И.А., Чернышева Т.В.

ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России (Оренбург)

Введение/цель

Дисрегуляция секреции адипоцитокинов (адипонектина и лептина) является особенностью метаболических нарушений при ревматоидном артрите (РА), которые приводят к развитию сердечно-сосудистых осложнений, обусловленных атеросклерозом (АС).

Цель: установить взаимосвязь адипоцитокинов (адипонектина и лептина) с традиционными и нетрадиционными факторами риска (ФР) АС у больных РА.

Материал и методы

В исследование были включены 74 женщины с РА, согласно критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism) 2010 г., без клинических проявлений ишемической болезни сердца и АС другой локализации, проходивших обследование в клинике адаптационной терапии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России в период 2018–2020 гг. Средний возраст составил 46,49±9,11 года, средняя продолжительность заболевания – 8,33±5,89 года. У всех пациенток оценили следующие лабораторные показатели: С-реактивный белок (СРБ), общий холестерин (ХС) и его фракции, адипонектин, лептин, ревматоидный фактор (РФ), фактор некроза опухоли α (ФНО- α) и интерлейкин-17 (ИЛ-17). Всем пациентам было проведено ультразвуковое (УЗ) дуплексное сканирование сонных

артерий аппаратом «Philips Epiq 7» с использованием линейного датчика с частотой 4–18 МГц, по результатам которого больные были разделены на две группы: I группу составили 38 больных РА с УЗ-признаками АС; II группу – 36 пациенток без признаков АС. Для статистического анализа использовалась программа Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты/обсуждение

При сравнении уровней адипоцитокінов было отмечено преобладание концентраций обоих адипокинов (адипонектина и лептина) у больных I группы. Уровень адипонектина составил $46,18 \pm 13,66$ против $35,72 \pm 11,21$ нг/мл ($p < 0,001$), концентрация лептина – $23,81 \pm 13,20$ против $14,17 \pm 13,13$ нг/мл ($p < 0,001$). При РА с субклиническим АС были отмечены статистически значимые корреляционные связи между уровнями адипонектина и лептина и метаболическими маркерами атеросклероза: индексом массы тела ($r = -0,52$, $p < 0,001$ и $r = 0,61$, $p < 0,0001$), окружностью талии ($r = -0,42$, $p < 0,05$ и $r = 0,48$, $p < 0,01$) и уровнем триацилглицеридов ($r = -0,45$, $p < 0,05$ и $r = 0,42$, $p < 0,05$). Уровень лептина положительно коррелировал с концентрацией липопротеидов низкой плотности ($r = 0,54$; $p < 0,001$). Нами была обнаружена тесная взаимосвязь между уровнем адипонектина и рентгенологической стадией у больных РА ($r = 0,52$; $p < 0,001$). Также были отмечены дополнительные корреляции между уровнем адипонектина и длительностью приема метотрексата ($r = 0,38$; $p < 0,05$) и глюкокортикостероидов ($r = 0,42$; $p < 0,05$). Статистически значимые корреляционные связи были выявлены между уровнем сывороточного лептина и показателями активности заболевания: числом болезненных суставов ($r = 0,52$; $p < 0,001$), уровнем СРБ ($r = 0,45$; $p < 0,05$) и ИЛ-17 ($r = 0,42$; $p < 0,005$), а также индексом DAS28 ($r = 0,54$; $p < 0,001$) у пациентов с РА.

Выводы/заключение

Отмечается значительное увеличение продукции адипонектина и лептина при РА с субклиническими признаками АС. Выявленные корреляции уровней адипокинов с метаболическими и воспалительными маркерами АС у больных РА, с одной стороны, свидетельствуют о влиянии жировой ткани на системное воспаление, а с другой стороны, подтверждают участие адипокинов в развитии атеросклеротического поражения сосудов при РА.

ТЕРАПИЯ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Кричевская О.А., Дубинина Т.В., Ильиных Е.В., Демина А.Б., Андрианова И.А.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Цель: описать частоту применения лекарственных препаратов у беременных с анкилозирующим спондилитом (АС), определить связь с активностью АС и осложнениями беременности.

Материал и методы

В проспективное наблюдение включено 49 беременных, соответствующих модифицированным Нью-Йоркским критериям АС (1984). Прослежено 50 беременностей. Средний возраст пациенток – $31,6 \pm 4,9$ года, продолжительность болезни – $134,4 \pm 85,8$ мес. Индекс BASDAI в месяц зачатия и по триместрам гестации

составлял $1,4 [0,6; 3,3]$, $2,3 [1,2; 4,4]$, $2,8 [1,4; 4,2]$ и $2,2 [1,6; 4,0]$ соответственно. Суммарная доза нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) определялась по индексу приема НПВП (Dougados M., 2001). Закончились рождением живых детей 48 беременностей в среднем на $39 \pm 1,1$ неделе, рост новорожденных – $51,6 \pm 2,1$ см, вес – $3397,3 \pm 433,1$ г. Пороки развития имели 8 (16,3%) новорожденных, из них 7 – малые аномалии развития сердца, 1 – гидронефроз. Осложнения гестации: ранний токсикоз – 18% беременных; угрожающий ранний аборт – 10%; угрожающий поздний аборт – 4,1%; угрожающие ранние преждевременные роды – 6,3%; преждевременные роды – 3 (6,3%) на $36,8 \pm 0,1$ неделе.

Результаты/обсуждение

После включения в исследование препаратом выбора был ибупрофен, который отменялся всем женщинам не позднее 32-й недели гестации. На момент зачатия и в I, II и III триместрах беременности НПВП принимали 23 (46%), 20 (40%), 30 (60%) и 21 (43,8%) женщины соответственно. Индекс приема НПВП был низким – $5,8 [2,9; 11,8]$, $15,5 [4,7; 30,9]$ и $24,4 [9,5; 50]$ соответственно по триместрам беременности. Не выявлено влияния НПВП на активность АС. Сульфасалазин (СС) в связи с артритом за 3 месяца до беременности принимали 11 (22%) женщин, во время беременности – 6 (12%), доза – $1,25 \pm 0,25$ г. Отмена СС не ассоциировалась с рецидивированием артрита. Глюкокортикоиды (ГК) в дозе $7,5 \pm 2,5$ мг за 3 месяца до беременности и по триместрам беременности принимали 1 (2%), 4 (8%), 8 (16%) и 10 (20,8%) женщин, из них у 1 пациентки были артриты и у 1 – воспалительное заболевание кишечника. Остальные пациентки получали ГК в связи с высокой активностью АС, обусловленной аксиальными проявлениями, и недоступностью ингибиторов ФНО- α (иФНО- α). На фоне приема ГК активность АС не снижалась: BASDAI во II и III триместрах составлял $5,5 \pm 0,6$ и $5,8 \pm 1,3$ ($p > 0,05$).

иФНО- α за 3 месяца и по триместрам гестации получали 11 (22%), 7 (14%), 6 (12%) и 2 (4,2%) пациентки, из них 1 женщине во II триместре была впервые инициирована терапия цертолизумаба пэголом в связи с рецидивированием увеита. У отменивших иФНО- α (как самостоятельно, так и по рекомендации ревматолога) накануне беременности отмечено увеличение активности АС; BASDAI в месяц зачатия и в I, II, III триместрах составил $2,7 [0,8; 3,5]$, $5,1 [3,1; 5,9]$, $5,5 [5; 6]$ и $6,7 [5,3; 7,3]$ соответственно ($p < 0,05$ по сравнению с месяцем зачатия). Отмена иФНО- α в месяц зачатия являлась фактором риска высокой активности АС (BASDAI > 4) во II (отношение шансов (ОШ) – 30,4; 95%-й доверительный интервал (ДИ): $1,5–612,3$; $p = 0,03$) и в III триместре (ОШ = 32,7; 95% ДИ: $1,6–662,2$; $p = 0,02$).

Связь осложнений беременности, пороков развития новорожденных и используемых препаратов не выявлена.

Выводы/заключение

НПВП и ГК в низких дозах не снижали активность АС. Отмена иФНО- α в месяц зачатия являлась предиктором высокой активности АС в течение всей беременности. Необходимо повышать знания ревматологов и больных о терапевтических возможностях во время гестации для исключения необоснованной отмены препаратов.

**АНАЛИЗ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ
ПРИ COVID-19 У БОЛЬНЫХ
ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ
РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
(ДАННЫЕ РЕГИСТРА)**

**Кудрявцева А.В.¹, Аронова Е.С.¹, Гриднева Г.И.¹,
Белов Б.С.¹, Сокол Е.В.¹, Виноградова И.Б.²,
Абдулганиева Д.И.³, Зименко А.Ю.⁴**

¹ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва);

²ГУЗ УОКБ (Ульяновск);

³ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (Казань);

⁴БУ «Сургутская областная клиническая больница»

(Сургут)

Введение/цель

Цель: провести анализ выраженности изменений в легких по данным компьютерной томографии (КТ) у пациентов с COVID-19 и иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ).

Материал и методы

Исследование проведено на основе Российской базы данных НИИР/APP-COVID-19, сформированной на основании сообщений практикующих ревматологов, включающей информацию о пациентах с ИВРЗ старше 18 лет, перенесших COVID-19. Статистическая обработка производилась при помощи программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Результаты корреляционного анализа считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты/обсуждение

В исследование включены 132 пациента (100 женщин – 75%), возраст – $51,8 \pm 14,4$ года, из которых 29 (21,9%) – 65 лет и старше. ИВРЗ включали следующие нозологии: ревматоидный артрит (РА) – 43,2%; анкилозирующий спондилит (АС) – 15,9%; синдром Шегрена (СШ) – 9,1%; системный склероз (СС) – 8,3%; системная красная волчанка (СКВ) – 6,8%; псориатический артрит (ПсА) – 6,8%; дерматомиозит (ДМ) – 3%; системный васкулит (СВ) – 3%; подагра – 1,5%; остеоартрит – 0,8%; болезнь Стилла у взрослых – 0,8%; недифференцированный артрит (НДА) – 0,8%. Активность ИВРЗ на момент заболевания COVID-19 оценена у 122 пациентов: высокая – у 19 (15,7%); умеренная – у 43 (35,2%); низкая – у 43 (35,2%); ремиссия – у 17 (13,9%). В период COVID-19 КТ органов грудной клетки выполнена на 119 пациентам. При оценке по «эмпирической» визуальной шкале 0-я стадия поражения легких отмечалась у 38 (31,9%) пациентов, 1-я – у 32 (26,9%), 2-я – у 31 (26,1%), 3-я – у 18 (15,1%), 4-я – у 0. Пациенты с 0-й стадией (без поражения легких) имели следующие диагнозы: РА – 36,8%, АС – 26,3%, СШ – 13,2%, ПсА – 13,2%, СКВ – 5,3%, СС и СВ – по 2,6% каждый. Пациенты с 1-й стадией имели следующие диагнозы: РА – 56,2%, СКВ – 12,4%, АС и СС – по 9,4% каждый, СШ, подагра, СВ и НДА – по 3,2% каждый. Пациенты со 2-й стадией имели следующие диагнозы: РА – 45,1%, СС – 19,4%, ДМ – 9,7%, СШ и СВ – по 6,5% каждый, СКВ, АС, ПсА, болезнь Стилла – по 3,2% каждый. Пациенты с 3-й стадией имели следующие диагнозы: РА – 27,7%, СШ – 22,2%, АС – 16,6%, СКВ, подагра, СС, ДМ, ПсА, ОА – по 5,5% каждый. Статистически значимых корреляций между КТ-стадией и диагнозом ИВРЗ не выявлено. При этом изменения в легких обнаружили статистически значимую положительную корреляционную связь с возрастом ($r=0,21$; $p<0,05$), продолжительностью COVID-19 ($r=0,21$; $p<0,05$), наличием лихорадки ($r=0,3$; $p<0,05$), кашля ($r=0,35$; $p<0,05$), одышки ($r=0,23$;

$p<0,05$) и уровней СРБ от 5 до 75 мг/л ($r=0,20$; $p<0,05$). Пациентам с поражением легких статистически значимо ($p<0,05$) чаще проводили медикаментозную терапию: антибиотики, глюкокортикоиды внутривенно, тоцилизумаб, прямые антикоагулянты и плаквенил.

Выводы/заключение

В исследуемой группе COVID-19 протекал преимущественно с умеренным вовлечением легких. Выраженность КТ-изменений в легких коррелировала с возрастом, типичными легочными клиническими проявлениями, продолжительностью заболевания и определяла медикаментозное лечение.

**ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОГО
И РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОГО ЭФФЕКТОВ
ТЕРАПИИ РИТУКСИМАБОМ У БОЛЬНЫХ
РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАТУСА КУРЕНИЯ**

**Кудрявцева А.В., Лукина Г.В., Глухова С.И.,
Аронова Е.С., Гриднева Г.И., Смирнов А.В.
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)**

Введение/цель

Цель: оценить эффективность терапии ритуксимабом (РТМ) в зависимости от статуса курения, принимая во внимание наличие данных об отрицательном влиянии курения на течение ревматоидного артрита (РА).

Материал и методы

Изначально в данное исследование включены 31 курящий и 197 некурящих пациентов с РА. Средний возраст в курящей группе составил $44,41 \pm 12,3$ года, у некурящих пациентов – $50,52 \pm 13,53$ года; длительность болезни в группе курящих – $6,23 \pm 4,47$ года, у некурящих – $10,53 \pm 8,5$ года. В группе курящих было статистически значимо больше мужчин – 31,25%, тогда как доля некурящих мужчин составила 7,35%. По остальным параметрам, таким как активность заболевания и основные клинико-иммунологические характеристики, группы статистически значимо не различались: средняя активность по индексу DAS28 в группе курящих пациентов составила $5,93 \pm 1,10$, в группе некурящих – $5,95 \pm 1,21$. Клинический эффект оценивался по критериям EULAR, рентгенологическая оценка – по методу Шарпа в модификации Ван дер Хейде на 0-й и 48-й неделях.

Результаты/обсуждение

Через 48 недель при анализе клинического ответа в анализируемых группах отмечается сходный ответ на терапию РТМ независимо от статуса курения: в группе некурящих пациентов DAS28 составил $4,55 \pm 1,7$, в группе курящих – $4,41 \pm 1,51$ ($p>0,05$). При оценке рентгенологического эффекта РТМ на 48-й неделе в зависимости от статуса курения результаты также оказались сходными: в группе некурящих пациентов отсутствие прогрессирования по суммарному баллу было отмечено у 61,97%, а группе курящих – у 58,33% пациентов; отсутствие прогрессирования по счету эрозий – у 73,24% и 83,33% пациентов соответственно, по счету сужения суставных щелей – у 67,67% и 58,33% пациентов соответственно ($p>0,05$). При оценке динамики рентгенологического прогрессирования – дельты суммарного балла счета по Шарпу – отмечалась тенденция к большему прогрессированию в группе курящих пациентов, где средний показатель дельты суммарного балла составил $8,0 \pm 11,45$, в некурящей группе – $6,09 \pm 14,3$ (Ме [25–75-й перцентили] соответственно 0 [0–21]

и 0 [0–4]), однако эти различия не достигли статистически значимых величин.

Выводы/заключение

Таким образом, полученные данные показывают, что статус курения не влияет на клиническую эффективность терапии РТМ и не является фактором, влияющим на выраженность рентгенологического торможения у больных РА, получающих лечение РТМ.

ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ ПРИ ТОТАЛЬНОМ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Кушнарева И.Г., Храмов А.Э., Нарышкин Е.А., Глемба К.Е., Маглеваний С.В., Фан Т.К., Дубинин А.О.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Асептические некрозы (АН) костей являются одним из наиболее серьезных осложнений системной красной волчанки (СКВ) и характеризуются многокомпонентным поражением суставов преимущественно у лиц молодого возраста. Как показывают длительные наблюдения, две трети пациентов имеют множественный асептический некроз костей, при этом чаще всего поражается головка бедренной кости. Очевидно, это обусловлено наибольшей нагрузкой на тазобедренный сустав. В связи с этим тотальное эндопротезирование является неотъемлемой частью лечения больных СКВ. Несмотря на то, что эндопротезирование у этих пациентов позволяет добиться хороших функциональных результатов, количество осложнений остаётся высоким.

Цель: ретроспективно проанализировать исходы и структуру осложнений за период стационарного пребывания больных СКВ.

Материал и методы

В ретроспективную группу были включены пациенты старше 18 лет с достоверным диагнозом СКВ, установленным, согласно классификационным критериям (SLICC, 2012; ACR, 1997). Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава выполнено у 81 пациента. Исходы и структура осложнений проанализированы за период с 1998 по 2018 г. включительно.

Результаты/обсуждение

Проанализирован период стационарного пребывания пациентов. Во всех случаях применялась бесцементная фиксация компонентов эндопротеза, пара трения – металл – полиэтилен. У 23 пациентов была выполнена дополнительная фиксация вертлужного компонента винтами, что косвенно указывает на плохое качество костной ткани. При более детальном анализе данных пациентов было выявлено длительный период терапии глюкокортикоидами (от 1,5 до 35 лет). У 3 пациентов на этапе подготовки к имплантации бедренного компонента произошел перелом бедренной кости, что потребовало выполнения остеосинтеза. У 1 пациента произошел перелом дна вертлужной впадины, что потребовало установки антипротрузионного кольца Мюллера. Вышеописанные технические особенности привели к увеличению общего времени оперативного вмешательства, что существенно увеличило объем кровопотери. Это в свою очередь потребовало переливаний компонентов крови: свежезамороженной плазмы, эритроцитарной взвеси, – а также поддержание объема циркулирующей

крови с помощью коллоидных растворов. Всем пациентам в послеоперационном периоде проводилась профилактика тромбозомболических осложнений. Препаратами выбора были надропарин кальция (Фраксипарин) 0,3 или 0,6 мл п/к в зависимости от массы тела, или Дабигатран этексилат (прадакса) 220 мг/сут., или ривароксабан (ксарелто) 10 мг/сут. Первое введение антибиотика осуществляется непосредственно перед оперативным вмешательством так, чтобы его концентрация в плазме крови на момент первого разреза была максимальной. В послеоперационном периоде антибактериальная терапия проводилась в течение минимум 5 суток. У 1 пациента курс антибактериальной терапии был увеличен и добавлен другой антибиотик широкого спектра действия по причине туберкулезной инфекции в анамнезе. Послеоперационная реабилитация у больных СКВ отвечала стандартным протоколам: активизация в постели и вертикализация проводились на 1-е сутки, постановка на костыли и ходьба – на 2-е сутки.

Выводы/заключение

За период стационарного пребывания, в раннем послеоперационном периоде, не возникло ни одного тромбозомболического и инфекционного осложнения. В одном случае в раннем послеоперационном периоде произошел вывих бедренного компонента эндопротеза, который был сразу же устранен.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТОЦИЛЛИЗУМАБА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) У ПАЦИЕНТКИ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ, ПОЛУЧАЮЩЕЙ ПОСТОЯННУЮ ТЕРАПИЮ РИТУКСИМАБОМ

Лапина В.А., Попов Д.А.

ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России (Москва)

Введение/цель

Демонстрация редкого клинического наблюдения тяжелого течения COVID-19 у пациентки, получающей длительную терапию ритуксимабом, с оценкой эффективности применения тоцилизумаба для лечения коронавирусной пневмонии.

Материал и методы

Данный клинический случай исследовался в инфекционном отделении ГУЗ «Клиническая больница № 5» г. Волгограда.

Результаты/обсуждение

Пациентка Н., 40 лет, медицинский работник, с 2010 г. диагностирована стойкая желудочковая экстрасистолия, по поводу чего в 2012 г. выполнена радиочастотная абляция. В 2013 г. был установлен диагноз: системная красная волчанка, подострое течение, активность 2, с поражением почек (гломерулонефрит), кожи, сердца, периферической и центральной нервной системы (парез ульнарного нерва и церебральный васкулит). Постоянно получала терапию: гидроксихлорохин 200 мг/сут., метилпреднизолон 4 мг/сут., ритуксимаб по 2000 мг 2 раза в год (последнее введение – в июле 2020 г., 1000 мг). На фоне проводимой терапии сохранялось повышение антител IgG к нативной ДНК 260 Ед/мл и антинуклеарному фактору 1:64. В июле 2020 г. проведен контрольный анализ на В-лимфоциты (CD19⁺CD3⁻), результат – 0. В сентябре 2020 г. выполнена компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) – без патологии. 26.10.2020 появился периодический непродуктивный кашель,

ощущения перебоев в работе сердца, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, была заподозрена коронавирусная инфекция (COVID-19). С 31.10.2020 назначено амбулаторное лечение: дексаметазон, эликвис, конкор, панангин, омакор. 03.11.2020 на КТ ОГК выявлена левосторонняя полисегментарная пневмония, объемом поражения — более 20%. Мазок из носа и зева на РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР отрицательный. С 07.11.2020 появилась лихорадка, общая слабость, на КТ ОГК — поражение более 25%. Пациентка госпитализирована в инфекционный стационар с диагнозом: подозрение на коронавирусную инфекцию (COVID-19), не подтвержденную обнаружением РНК SARS-CoV-2, среднетяжелая форма. Внебольничная двусторонняя пневмония. Дыхательная недостаточность 1-й степени. В связи с ухудшением состояния, нарастанием дыхательной недостаточности, появлением острой почечной недостаточности (анурия) пациентка переведена в отделение анестезиологии и реанимации, где проводились антикоагулянтная, антибактериальная, противовоспалительная терапия, коррекция анемического синдрома, синдрома цитолиза, электролитных нарушений, почечной недостаточности, антиаритмическая терапия, неинвазивная вентиляция легких. В связи с прогрессивно ухудшающимся состоянием пациентки в качестве противовоспалительной терапии вводился тоцилизумаб 400 мг/20 мл в/в (08.11.2020, 09.11.2020, 11.11.2020, 14.11.2020). Проводилась трансфузия антиковидной патоген-редуцированной плазмы (12.11.2020, 14.11.2020, 16.11.2020). На фоне проводимой терапии достигнуто значительное улучшение состояния, 03.12.2020 пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

Выводы/заключение

Таким образом, патология иммунной системы, сопутствующие заболевания, прием нескольких противоревматических препаратов в комбинации с глюкокортикоидами могли повлиять на утяжеление течения инфекции у пациентки. Вместе с тем применение тоцилизумаба показало эффективность в терапии тяжелого течения COVID-19 у пациентки, получающей длительную терапию ритуксимабом. Эффективность и безопасность применения тоцилизумаба у данной категории пациентов требует дальнейшего изучения.

УРОВЕНЬ IL-17A, IL-17F У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ

Лапкина Н.А., Баранов А.А., Абайтова Н.Е., Левшин Н.Ю., Ребриков Д.В., Артюхов А.С.
ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (Ярославль)

Введение/цель

Цель: исследовать концентрации IL-17A, IL-17F у больных ревматоидным артритом (РА) и их взаимосвязь с клинико-лабораторными показателями.

Материал и методы

В исследование включено 10 больных РА в возрасте $51,9 \pm 12,6$ года с длительностью заболевания $7,0 [3,0; 20,0]$ лет. Индекс DAS28 составил $5,85 \pm 0,34$, CDAI — $32,4 \pm 5,72$, SDAI — $33,9 \pm 6,95$. Все пациенты имели развернутую стадию заболевания. 8 пациентов получали стандартную базисную терапию, включая метотрексат $15-20$ мг/нед., 2 пациента — лефлунамид 20 мг/сут. на протяжении не менее 6 мес. Группу контроля составили 25 здоровых доноров. Концентрацию IL-17A, IL-17F определяли

с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex™ 200 System (BIO-RAD, США).

Результаты/обсуждение

Уровень IL-17A был статистически значимо выше у больных РА ($1,57 (0,42; 2,17)$ пг/мл) по сравнению со здоровыми донорами ($0,58 (0,0; 1,29)$ пг/мл; $p < 0,05$). Не отмечено статистически значимых различий концентрации IL-17F у пациентов с РА и группы контроля — $2,49 (1,25; 12,38)$ и $4,02 (1,46; 7,31)$ пг/мл соответственно ($p > 0,05$). Не выявлено статистически значимых различий в концентрациях IL-17A, IL-17F у РФ-позитивных и РФ-негативных больных ($p > 0,05$), а также у позитивных по антителам к циклическому цитруллинсодержащему пептиду (АЦЦП) и АЦЦП-негативных пациентов ($p > 0,05$). Концентрация IL-17A коррелировала с числом болезненных суставов (ЧБС) ($r = 0,68$; $p < 0,05$). Уровень IL-17F был взаимосвязан с ЧБС ($r = 0,82$; $p < 0,05$), числом припухших суставов (ЧПС) ($r = 0,66$; $p < 0,05$), индексом CDAI ($r = 0,65$; $p < 0,05$), концентрацией IgM ревматоидного фактора (РФ) ($r = 0,73$; $p < 0,05$).

Выводы/заключение

Уровень IL-17A статистически значимо выше у больных РА по сравнению со здоровыми донорами. Концентрация IL-17F коррелировала с клиническим индексом активности заболевания (CDAI), а также с уровнем IgM РФ.

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВОСПАЛЕНИЯ, АНГИОГЕНЕЗА И ФИБРИНОЛИЗА У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ РИТУКСИМАБОМ

Левшин Н.Ю.¹, Лапкина Н.А.¹, Баранов А.А.¹, Авдеева А.С.², Насонов Е.Л.², Ребриков Д.В.³, Артюхов А.С.³, Абайтова Н.Е.¹

¹ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (Ярославль);

²ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва);

³ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва)

Введение/цель

Ревматоидный артрит (РА) характеризуется хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, в том числе широким спектром поражения сосудов в виде васкулитов, прогрессирующего атеросклероза, венозных тромбозов. Степень эрозивного процесса в суставах во многом также определяется активностью патологического ангиогенеза и неоваскуляризации. Современная терапия РА включает генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Вызывает интерес влияние ГИБП на системную активность ангиогенеза. Одним из наиболее изученных ГИБП, назначаемых при РА, является ритуксимаб (РТМ) — препарат химерных моноклональных антител к CD20 лимфоцитов.

Цель: изучить динамику показателей воспаления, факторов ангиогенеза и фибринолиза у пациентов РА, получавших терапию РТМ.

Материал и методы

В исследование включено 20 пациентов с достоверным диагнозом РА, получавших биоаналог ритуксимаба (Ацеллбия, БИОКАД) в суммарной дозе 1200 мг по стандартной схеме. Оценивалась концентрация цитокинов, факторов роста (ангиогенеза) и фибринолиза в сыворотке крови с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex™ 200 System (BIO-RAD, США).

Результаты/обсуждение

На фоне терапии ритуксимабом к 12-й и 24-й неделям отмечено статистически значимое снижение активности РА – индекса DAS28, концентрации С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов; ожидаемо и статистически значимо снизилась концентрация интерлейкина 6 (с 20,8 (8,0–29,1) до 7,2 (5,2–10,1) пг/мл после 12-й и до 8,4 (6,2–11,2) пг/мл после 24-й недели терапии). Аналогичная динамика снижения отмечена для сывороточной концентрации сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF). Однако плазменная концентрация урокиназного активатора плазминогена (u-PA), являющегося как провоспалительным медиатором, так и регулятором активности фибринолиза, вопреки ожиданиям была исходно снижена у больных РА по сравнению с группой контроля (58,5 (44–81,5) нг/мл и 105,2 (81,6–115,0) нг/мл соответственно), не коррелировала с воспалительной активностью РА; нарастание концентрации на фоне применения ритуксимаба не было статистически значимым, а лишь имело тенденцию к восстановлению. Возможно, подобный характер нарушений связан с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией обследуемых больных (10 пациентов), средним возрастом 59,7±12,7 года, предшествующей терапией. На фоне применения РТМ отмечено также статистически значимое повышение концентрации CD40L (до терапии – 167,0 (131–211,5), после 24-й недели терапии – 195 (152–272)), а также эндоглина (до терапии – 158,3 (114,7–186,4), после 24-й недели терапии – 227,0 (155,8–327,5)). Ряд факторов ангиогенеза и фибринолиза (ангиопоэтин-1, PAI-1, EGF, TGFA) не продемонстрировали связи с воспалительной активностью РА, концентрация не изменялись на фоне терапии РТМ.

Выводы/заключение

Факторы ангиогенеза, неоваскуляризации и фибринолиза являются компонентами патогенеза РА, зависят от его воспалительной активности и корректируются применением ГИБП; некоторые из них могут носить независимый от активности воспаления характер и, возможно, становиться причинами прогрессирования патологии (сосудистых осложнений РА, эрозивного процесса в суставах). Необходимо дальнейшее изучение взаимосвязи сосудистых, тромботических и воспалительных нарушений в патогенезе РА.

**ТЕЛЕМЕДИЦИНСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ
В РЕВМАТОЛОГИИ КАК НОВАЯ
ТЕХНОЛОГИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

Лившиц Я.В., Теплякова О.В.

ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (Екатеринбург)

Введение/цель

Телемедицинское консультирование (ТМК) – технология оказания квалифицированной медицинской помощи пациентам в режиме видеоконференции. ТМК активно развивалось в период пандемии COVID-19. Перспективность использования данной технологии в ревматологии основывалась на возможности получения информации о пациенте в ходе расспроса, осмотра и интерпретации лабораторных и инструментальных данных, т. е. исключая непосредственный контакт с пациентом, что отличает ревматологию от других отраслей медицины. Об успешности использования ТМК докладывали несколько ревматологических клиник.

Цель: провести оценку эффективности методики телемедицинских консультаций по профилю «ревматология».

Материал и методы

С июня 2020 года на базе Медицинского объединения «Новая больница» (Екатеринбург) проведено 90 ТМК по профилю «ревматология» у пациентов в возрасте от 16 до 73 лет. С 11.11.2020 после каждой ТМК проводилось анкетирование пациентов, помогающее оценить эффективность данной методики. Отказов не было, в целом проведено анкетирование 58 пациентов. Из них 13 (22,4%) пациентов обратились на первичное (информационное) ТМК, остальные были предварительно осмотрены очно. Консультация включает в себя ознакомление врача с результатами обследований, 20-минутную видеоконференцию с пациентом, написание заключения.

Результаты/обсуждение

По результатам анкетирования мы установили, что чаще всего к ТМК прибегают пациенты, имеющие высшее образование (53,4%), в возрасте 30–70 лет, причем в каждой возрастной декаде примерно с равной частотой. Важно, что 20,4% респондентов проживали в регионах России, удаленных от г. Екатеринбурга. Основными причинами обращения пациентов за ТМК были: возможность получить ТМК значительно быстрее, чем очную консультацию, – 29 (50,0%); возможность проводить консультацию из дома – 28 (48,3%); необходимость уточнить только некоторые детали (дозу препарата, результаты анализов и т.д.) – 23 (39,7%). На необходимость решения экстренного вопроса или сокращения расходов и времени на транспорт или на ТМК как более дешевый, чем очная консультация, вариант взаимодействия с врачом указали по 19 (32,8%) пациентов. Пациентам понравился новый формат консультирования: 54 (93,1%) указали на решение всех поставленных вопросов. Ни один пациент не планирует отказываться от данной технологии даже после снятия эпидемиологических ограничений. Основные причины, побуждающие пациентов использовать ТМК, были следующими: экономия времени – 42 (72,4%); удобство (ТМК проводится, не выходя из дома) – 35 (60,3%); «это дешевле» – 22 (37,9%), а результат сравним с очной консультацией – 19 (32,8%).

Выводы/заключение

По результатам исследования можно увидеть, что телемедицинские консультации являются современным и удобным способом оказания помощи для ряда пациентов и будут развиваться в дальнейшем как востребованная технология.

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ
ОБОСТРЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ
С СУСТАВНЫМИ ФОРМАМИ ЮВЕНИЛЬНОГО
ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА ПРИ ОТМЕНЕ
МЕТОТРЕКСАТА**

Лигостаева Е.А., Цурикова Н.А., Кобзева Н.Н.,

Цыганок И.А., Авдеенко В.Ю.

ГБУ РО «ОДКБ» (Ростов-на-Дону)

Введение/цель

В настоящий момент, согласно литературным данным, имеется ограниченное число публикаций по отмене метотрексата (МТХ) у пациентов с различными формами ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), что делает эту проблему актуальной.

Цель: сравнить частоту обострений после отмены метотрексата у пациентов с суставными формами ЮИА, получающих монотерапию МТХ и МТХ в сочетании с генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) и находящихся в ремиссии.

Материал и методы

В исследование включено 117 пациентов в возрасте от 0 до 18 лет с суставными формами ЮИА (диагноз установлен на основании критериев ILAR), находящихся в ремиссии, согласно критериям С. Wallace, более 2 лет. В основную группу вошел 81 (69,3%) пациент с ЮИА, получающий терапию МТХ. В группу сравнения было включено 36 (30,7%) детей, получающих терапию МТХ в сочетании с ГИБП. Число девочек в основной группе и группе сравнения составило 52 (64,2%) и 20 (55,6%) соответственно. Средняя продолжительность болезни составила $5,8 \pm 1,6$ года в основной группе и $6,1 \pm 2,1$ года в группе сравнения. Средняя продолжительность терапии метотрексатом составила $3,5 \pm 1,2$ года в основной группе и $4,1 \pm 1,5$ года в группе сравнения. Отменили терапию МТХ 32 (39,5%) человека в основной группе и 23 (63,9%) в группе сравнения соответственно. Причинами отмены МТХ были: нежелательные явления в виде выраженной диспепсии; гематологические нарушения в виде стойкой нейтропении; алопеция; категорический отказ пациентов от продолжения терапии МТХ. В основной группе МТХ был отменен у 2 (6,2%) пациентов из-за алопеции, у 14 (43,8%) — из-за диспепсии; 16 (50%) пациентов категорически отказались от продолжения терапии МТХ. В группе сравнения МТХ был отменен у 2 (8,7%) пациентов из-за гематологических нарушений в виде стойкой нейтропении, у 8 (34,8%) — из-за диспепсии; 13 (56,5%) пациентов категорически отказались от продолжения терапии МТХ.

Результаты/обсуждение

Через 12 недель после отмены МТХ в основной группе у 3 (9,4%) пациентов отмечалось обострение заболевания. К 24-й неделе наблюдения после отмены МТХ в основной группе обострение отмечалось у 2 (6,3%) пациентов. В группе сравнения через 12 недель после отмены МТХ обострение зарегистрировано у 4 (17,4%) детей, к 24-й неделе — у 5 (21,7%).

Выводы/заключение

Частота обострений после отмены МТХ у пациентов с суставными формами ЮИА была ниже в группе пациентов, получающих монотерапию МТХ, в сравнении с группой пациентов, получающих МТХ в сочетании с ГИБП.

ДИНАМИКА КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ АКТИВНОСТИ РАННЕГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ ПОДКОЖНОЙ ФОРМЫ МЕТОТРЕКСАТА

Маджонова М.М., Махмудов Х.Р., Саидов Ё.У., Ашурова Г.Д.

ТГМУ им. Абуали ибни Сино (Душанбе, Таджикистан)

Введение/цель

Цель: анализ и оценка характера изменений клинических и иммунологических показателей активности раннего ревматоидного артрита (РРА) на фоне введения подкожной формы метотрексата (МТХ).

Материал и методы

Обследованы 26 больных (19 женщин и 7 мужчин) в возрасте от 18 до 66 лет (средний возраст — $44,5 \pm 3,8$ года)

с достоверным ранним (по критериям ACR/EULAR, 2010) ревматоидным артритом. Все пациенты обследовались по стандартам, рекомендованным Ассоциацией ревматологов РФ (2004), на базе ревматологического отделения ГКБ № 5 г. Душанбе. Подавляющее большинство пациентов с РРА (80,6%) были серопозитивны по IgM (ревматоидному фактору) и имели III степень активности (57,8%) по индексу DAS28. Всем пациентам с РРА в качестве первого базисного препарата был назначен метотрексат в подкожной форме в первоначальной дозе 7,5 мг/нед. с быстрой эскалацией дозы препарата до 20–25 мг/нед. с целью достижения максимально возможного терапевтического эффекта. В итоге 2, 6, 12 и 6 пациентов получали соответственно 10, 15, 20 и 25 мг/нед. МТХ подкожно в течение не менее 12 мес. Параллельно с введением МТХ все пациенты принимали нестероидные противовоспалительные препараты в стандартных дозах.

Результаты/обсуждение

Через 3 мес. на фоне проводимой терапии у большинства пациентов (69,1%) отмечена положительная динамика в отношении снижения клинико-лабораторных показателей активности заболевания (продолжительность утренней скованности; интенсивность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале; скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок) ($p < 0,05–0,001$). Статистическая значимость различий сохранялась по всем изучаемым параметрам активности РРА и к 12 мес. наблюдения. Дополнительно было изучено влияние монотерапии подкожной формы МТХ на уровень провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6) и ряд показателей гуморального и клеточного иммунитета (IgA, IgM, IgG, CD4+, CD8+). Исходно у обследованных пациентов как уровни ФНО- α и ИЛ-6, так и все изучаемые параметры статистически значимо ($p < 0,05–0,001$) отличались от данных контрольной группы. В момент завершения исследования (через 12 мес.) на фоне монотерапии МТХ у пациентов с РРА было установлено статистически значимое ($p < 0,05–0,001$) снижение уровня практически всех изучаемых иммунологических параметров.

Выводы/заключение

Полученные результаты и данные литературы показывают, что подкожная форма МТХ, наряду с собственной противовоспалительной активностью, о чем свидетельствует статистически значимое снижение клинико-лабораторных параметров, отражающих активность РРА, в первые 3 мес. терапии, демонстрирует достаточно выраженную иммуносупрессивную эффективность.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ С ЮВЕНИЛЬНЫМ НАЧАЛОМ У ПАЦИЕНТОВ РАЗНОГО ПОЛА

Маткава В.Г., Никишина И.П., Каледя М.И., Колхидова З.А., Пачкоря Т.Н.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Системная красная волчанка (СКВ) традиционно считается заболеванием, поражающим преимущественно пациентов женского пола. Известно, что развитие СКВ у мужчин имеет особенности клинико-лабораторных проявлений. Начало заболевания в детском и подростковом возрасте может существенно повлиять на проявления полового диморфизма СКВ, однако эти аспекты изучены недостаточно.

Цель: провести анализ и установить, имеются ли различия в клинических проявлениях СКВ у пациентов разного пола, заболевших в детском возрасте.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включены 138 пациентов детского возраста с СКВ, последовательно поступавших на стационарное лечение в детское отделение ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2011 по 2020 г. Диагноз СКВ верифицирован в соответствии с критериями SLICC (2012). Детальному анализу были подвергнуты возраст дебюта заболевания, семейный анамнез, клинико-лабораторные проявления заболевания, длительность заболевания до момента верификации, активность заболевания по дебюту в сопоставлении с половой принадлежностью.

Результаты/обсуждение

Доля пациентов мужского пола в исследуемой группе составила 15% (соотношение мальчиков и девочек 1:5). Сравнительный анализ показал более ранний дебют СКВ у мальчиков (медиана возраста дебюта – 10,0 [8,2; 12,5] лет) в сравнении с девочками (13,3 [10,25; 15,0] года). 42,8% мальчиков и 20,5% девочек заболели задолго до наступления пубертатного периода (до 10-летнего возраста) ($p=0,047$). Семейный анамнез, отягощенный по иммуновоспалительным заболеваниям, имели 24 (20,5%) девочек и 7 (33,3%) мальчиков ($p=0,25$). Продолжительность заболевания до момента верификации диагноза СКВ не различалась между группами. Мальчики (95%) статистически значимо чаще по сравнению с девочками (68%) имели проявления по типу острого поражения кожи ($p=0,0084$). Несколько чаще наблюдались нерубцовая алопеция (33% и 16% соответственно), поражение нервной системы (38% и 20%), лейкопения (81% и 60%), однако статистически значимой разницы не получено. При оценке иммунологических показателей не получено статистически значимых отличий в зависимости от пола, однако у девочек относительно чаще выявлялись антитела к антигену Смита (24,4% и 14,3% соответственно) и гипокомплементемия (53,3% и 33,3% соответственно). Оценка активности заболевания по шкале SLEDAI 2K не выявила разницы по половому признаку (12 [8; 17] у девочек и 14 [8; 19] у мальчиков). Объем проводимой терапии и спектр применявшихся лекарственных средств оказались сопоставимыми у пациентов обоего пола. С равной частотой (14,2% мальчиков и 13,9% девочек) потребовалось применение генно-инженерных препаратов (ГИБП) (ритуксимаб, белимуаб, абатацепт), в т. ч. последовательное применение 2 ГИБП.

Выводы/заключение

В нашем ретроспективном исследовании обращено внимание на более ранний дебют СКВ у мальчиков, особенно до пубертатного периода. Статистически значимо чаще у мальчиков отмечено поражение кожи по типу острой кожной волчанки, тенденция к более частому выявлению алопеции, вовлечению нервной системы, лейкопении. Иммунологические особенности в виде большей выявляемости антител к антигену Смита и гипокомплементемии были более характерны для девочек без статистически значимых различий. Выявленные клинические особенности СКВ у пациентов разного пола не оказали влияния на выбор терапевтической стратегии, в т. ч. на объем и дозы глюкокортикоидной терапии, потребность в дополнительной иммуносупрессии с применением ГИБП.

ВЛИЯНИЕ ТАНЦЕВАЛЬНЫХ «УЛИЧНЫХ» СТИЛЕЙ НА СОСТОЯНИЕ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ ПО ДАННЫМ ОПРОСА

Матьянова Е.В.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Начиная с 1980-х годов «уличная» танцевальная субкультура периодически входит в мировую моду, однако её влияние на здоровье танцоров изучено мало. Стиль Breaking (B) связан со значительной нагрузкой на суставы и мышцы. Танцоры стиля Locking (L) используют резкие движения и прыжки на колени. Танцоры стиля Popping (P) применяют спазмообразные сокращения мышц разных частей тела.

Цель данного пилотного исследования: ориентировочно оценить влияние стилей P, L, B на состояние коленных (и других) суставов.

Материал и методы

На адаптированный опросник по мышечно-суставной боли ответили действующие танцоры стилей B ($n=211$), L ($n=30$), P ($n=29$) и «группа контроля» (C) – никогда не танцевавшие в этих стилях люди ($n=122$). Различия в гендерном составе (м/ж: B – 90/10%; L – 53,3/46,7%; P – 75,6/24,1%; C – 61,5/38,5%) и среднем возрасте (Mean±SD: танцоры – 29,4±7,7 года; C – 34±9,8 года) учитывались при анализе данных.

Результаты/обсуждение

За последние 6 месяцев на припухлость колена танцоры жаловались чаще (B – 21 (10%), L – 2 (6,5%), P – 3 (10,3%)), чем лица группы контроля (3 (2,5%)) (отношение шансов (ОШ) – 4,2 [95% ДИ: 1,3–14,2]; $p=0,01$). Боли при физической нагрузке танцоры также отмечали чаще, чем C (22 (24,4%); ОШ=2,6 [95% ДИ: 1,5–4,4]; $p=0,0003$). При этом в группе B (71 (33,6%)) несколько реже, чем в L (14 (46,7%)) и P (13 (44,8%)) ($p>0,05$). Частота жалоб, наиболее характерных для остеоартрита коленных суставов, – боль при спуске по лестнице – в группах L (3 (10%)), P (4 (13,8%)) и C (14 (11,5%)) была сопоставима, а в группе B (8 (3,8%)) была статистически значимо ниже ($p<0,05$), особенно у мужчин старше 30 лет: в группе C (9 из 57 – 15,8%) в 5 раз чаще, чем в группе B (4 из 116 – 3,4%) (ОШ=5,3 [95% ДИ: 1,5–17,9]; $p=0,006$), что удивительно, поскольку B считается одним из самых травматичных танцевальных стилей. Суммарно болевые ощущения в коленях за последние 6 месяцев, по сравнению с C (43 (35,2%)) чаще испытывали танцоры стиля P (17 (57,6%)) (ОШ=2,6 [95% ДИ: 1,1–6]; $p=0,02$), что подрывает репутацию P как безопасного стиля. В группах L (16 (53,3%)) и B (89 (42,2%)) болевые ощущения в коленях за последние 6 месяцев встречались также чаще, но при $p>0,05$. О травмах коленей во время занятий танцами в течение всей танцевальной карьеры вспомнили танцоры B (149 (70,6%)), L (18 (60%)) и P (17 (58,6%)): их частота в среднем превышала частоту «бытовых» травм коленей в анамнезе в группе C (42 (34,4%)) (ОШ=1,6 [95% ДИ: 1–2,5]; $p=0,03$). На боли в коленях за последние 6 месяцев чаще жаловались те респонденты, которые их травмировали и ранее: в группе C – 25 из 42 (59,5%) против 17 из 80 (21,3%), ранее не травмировавших колени (ОШ=5,4 [95% ДИ: 2,4–12,3]; $p<0,0001$), в группе B – 79 из 149 (53%) против 10 из 62 (16,1%) соответственно (ОШ=5,9 [95% ДИ: 2,8–12,4]; $p<0,0001$), в группе L – 12 из 18 (66,7%) против 4 из 12 (33,3%) соответственно ($p>0,05$). Только в группе P боли в коленях наблюдали в одинаковом проценте случаев и те, кто их ранее

повреждал (10 из 17 – 58,8%), и те, кто не травмировал (7 из 12 – 58,3%).

Выводы/заключение

1. Косвенные признаки механического повреждения коленных суставов у танцоров отмечались чаще, чем в группе контроля.

2. Косвенные признаки остеоартрита коленных суставов у танцоров стиля Breaking наблюдались реже, чем у танцоров Popping, Locking и в группе контроля.

3. Наличие травм коленей в анамнезе более чем в 5 раз увеличивало шанс их болевых симптомов на момент опроса у танцоров стиля Breaking и группы контроля.

4. Танцоры стиля Popping чаще других респондентов отмечали болевые ощущения в коленях, не связанные с их травмой в анамнезе.

5. Необходимы дополнительные исследования, включающие личный осмотр танцоров и группы контроля с более объективной оценкой мышечно-суставного статуса и общего состояния здоровья.

ИЗУЧЕНИЕ И ОЦЕНКА ПРИВЕРЖЕННОСТИ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА К ЛЕЧЕНИЮ БАЗИСНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Махмудов Х.Р., Саидов Ё.У., Хасанзода С.М., Маджонова М.М., Охонова О.Д.

ТГМУ им. Абуали ибни Сино (Душанбе, Таджикистан)

Введение/цель

Представить результаты анализа и оценки состояния приверженности пациентов с ревматоидным артритом (РА) в зависимости от наличия ишемической болезни сердца (ИБС) к лечению базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и идентифицировать детерминанты неприверженности больных.

Материал и методы

Проведены анализ и оценка приверженности к терапии БПВП у 76 пациентов с достоверным РА без ($n=42$) и в сочетании с ИБС ($n=34$), которым прежде (до начала проведения данного исследования) назначался длительный курс лечения БПВП.

Результаты/обсуждение

У обследованных пациентов с развернутым РА количество пациентов, приверженных к базисной терапии, составило 19,9%, остальные пациенты (80,1%) были классифицированы как частично приверженные к лечению. Выявлено, что ведущими факторами неприверженности у больных, страдающих РА, к получаемому лечению были наличие побочных эффектов лекарственных препаратов, а также имеющиеся сопутствующие заболевания и наличие ИБС.

Выводы/заключение

Результаты исследования свидетельствуют об очень низкой приверженности пациентов, страдающих РА, прежде всего пациентов, также страдающих ИБС, к терапии БПВП, что показывает необходимость поиска современных подходов к улучшению приверженности таких пациентов к лечению и крайнюю необходимость проведения национальных образовательных программ.

РОЛЬ КАПИЛЛЯРОСКОПИИ НОГТЕВОГО ЛОЖА У ПАЦИЕНТОВ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ АРТРИТОМ И ФЕНОМЕНОМ РЕЙНО

Махмудов Ш.А., Досыбаева Г.Н., Ботабекова А.К.

Медицинский центр болезней суставов города Шымкент (Шымкент, Казахстан)

Введение/цель

Недифференцированный артрит (НДА) – это артрит (олиго-, полиартрит), при котором на данный момент не набираются критерии какого-либо определенного заболевания. Феномен Рейно (ФР) – чрезмерная спастическая реакция пальцевых (дигитальных) артерий и кожных сосудов при воздействии холода или эмоционального стресса. ФР имеет два варианта – первичный и вторичный. Первичный ФР встречается в 90% случаев и не является признаком тяжелого заболевания. Вторичный ФР является одним из проявлений системной аутоиммунной патологии, чаще всего системной склеродермии (ССД), но может встречаться и при других системных поражениях соединительной ткани (СПСТ), таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ) и др. Капилляроскопия ногтевого ложа (КНЛ) – это исследование ногтевого валика или ложа капилляра и сосудистого кровообращения с помощью специального прибора – капилляроскопа, имеющего приспособление для фиксации пальца и источник света. КНЛ является безопасным и неинвазивным методом для дифференциальной диагностики первичного и вторичного ФР, а также методом исследования, способным помочь в дифференциальной диагностике СПСТ.

Цель: изучить капилляроскопическую картину у пациентов с НДА в сочетании с ФР.

Материал и методы

Нами было обследовано 33 пациента с НДА в сочетании с ФР – 25 (75,7%) женщин и 8 (24,3%) мужчин – в возрасте от 25 до 40 лет (средний возраст – $30,4 \pm 4,6$ года), средняя продолжительность артрита – $3,7 \pm 2,3$ мес. Проведены сбор анамнеза, осмотр и полное клиническое обследование пациентов. У всех пациентов был выявлен артрит как минимум 1 сустава, который верифицировался с помощью ультразвукового исследования суставов. Всем пациентам проведены КНЛ, лабораторные и иммунологические исследования (определение антинуклеарного фактора, иммуноблот для определения спектра аутоантител).

Результаты/обсуждение

Первичный ФР был обнаружен у 21 (63,6%) пациента – 16 женщин и 5 мужчин. Вторичный ФР выявлен у 12 (36,4%) пациентов – 9 женщин и 3 мужчины. Из них склеродермические изменения обнаружены у 9 (27,3%) пациентов (6 женщин и 3 мужчины), СЗСТ – у 3 (9,1%) пациенток. КНЛ совместно с иммунологической диагностикой позволила впервые установить диагноз того или иного СПСТ у 11 пациентов.

Выводы/заключение

КНЛ может существенно помочь в диагностике и дифференциальной диагностике пациентов с НДА в сочетании с ФР. КНЛ является «золотым стандартом» в диагностике больных с ФР.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ОСТЕОПЕНИИ С ПЕРЕЛОМАМИ ДИСТАЛЬНОГО ОТДЕЛА ПРЕДПЛЕЧЬЯ

Меньшикова Л.В., Грудинина О.В., Меньшиков М.Л.
ИГМАПО – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава
России

Введение/цель

Переломы дистального отдела предплечья являются переломами-маркерами остеопороза. Вместе с тем частота переломов предплечья у женщин старше 50 лет превышает частоту остеопороза в регионе, и они являются первыми переломами, приводящими к возникновению каскада новых переломов.

Цель: изучить частоту переломов дистального отдела предплечья у женщин с различной минеральной плотностью кости (МПК) и частоту остеопении у лиц с переломами предплечья.

Материал и методы

В Центре профилактики ревматических заболеваний и остеопороза Иркутского областного диагностического центра обследованы 664 женщины старше 45 лет (средний возраст – 66,4 года) и 156 женщин с переломами предплечья (ПП) при низком уровне травмы. Денситометрия (DXA) проводилась на аппарате «DPX-IQ» (Lunar, США) в проксимальном отделе бедра и поясничном отделе позвоночника.

Результаты/обсуждение

Переломы предплечья наиболее часто встречались среди 664 обследованных женщин – у 15,2% (101 женщина); частота их в группе лиц с остеопорозом в одной из локализации составила 20,9%, в группе с остеопенией – 9,2%, в группе с нормальной МПК – 7,7%. ПП были значимы для возникновения повторных переломов любой локализации у женщин с множественными переломами. Переломы позвоночника не учитывались, т. к. рентгеноморфометрия позвоночника не проводилась. Из 156 женщин с переломами предплечья остеопороз выявлен у 66,2% (97 женщин), остеопения – у 27,6% (43 женщины), нормальная МПК – у 10,2%. Наибольшая частота остеопороза выявлена в позвоночнике (60,9%), в шейке бедра – лишь в 20,5% случаев; эти показатели учитываются при оценке FRAX.

Выводы/заключение

Таким образом, остеопороз имеют лишь 2/3 лиц с переломами дистального отдела предплечья, по поводу которого назначается лечение. Поэтому наличие уже свершившегося ПП при низком уровне травмы требует лекарственной терапии для вторичной профилактики повторных переломов.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ТОФАЦИТИНИБОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ БПВП У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, ПО ДАННЫМ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Мисиюк А.С., Лиля А.М., Галушко Е.А.
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Цель: изучить влияние разных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) на эффективность терапии тофацитинибом (ТОФА) у пациентов с ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы

Были проанализированы 153 пациента (средний возраст – 51,4±12,1 года) с РА (согласно критериям ACR/EULAR, 2010) из 11 регионов Российской Федерации, в том числе пациенты, получавшие лечение в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. У всех пациентов имелась неэффективность предшествующей терапии БПВП, у 23,9% – неэффективность терапии генно-инженерными биологическими препаратами. Пациенты получали терапию ТОФА в комбинации с БПВП или в виде монотерапии ТОФА. 34% принимали малые и средние дозы глюкокортикоидов в период наблюдения. Период наблюдения составил 6 месяцев. 153 пациента (81% – женского пола; большая часть позитивны по ревматоидному фактору (87,3%) и антителам к циклическому цитруллинсодержащему пептиду (76,5%); медиана длительности РА – 7,5±6,6 года; среднее значение индекса DAS28-СОЭ – 5,8±1,0, средние значения индексов SDAI и CDAI – 35,6±13,4 и 32,1±12,4 соответственно) получали терапию ТОФА на протяжении 6 месяцев. Начальная доза ТОФА составляла 5 мг × 2 раза в сутки перорально, при необходимости (у 17,6% пациентов) доза увеличивалась до 10 мг × 2 раза в сутки.

Результаты/обсуждение

На фоне терапии ТОФА отмечалось статистически значимое снижение активности РА на 3-м и 6-м месяцах терапии. Все пациенты были разделены на три группы в зависимости от получаемых БПВП: ТОФА + метотрексат (MT) ($n=110$); ТОФА + другие БПВП ($n=24$); монотерапия ТОФА ($n=19$). Во второй группе пациенты получали различные БПВП, среди которых: 64,7% – лефлуномид, 11,7% – сульфасалазин, 17,6% – гидроксихлорохин, 5,8% – азатиоприн.

Исходно индекс DAS28 соответствовал высокой активности заболевания: в группе ТОФА+MT индекс DAS28-СОЭ соответствовал 5,9±1,0; в группе ТОФА+др. БПВП – 5,6±1,1; в группе пациентов, получавших монотерапию ТОФА, – 6,0±0,8. Через 3 месяца терапии DAS28-СОЭ соответствовал умеренной активности заболевания в трех группах: в первой группе – 3,9±1,3; во второй – 4,3±1,3; в третьей – 4,9±1,7 ($p<0,05$). На 6-м месяце терапии отмечалось дальнейшее снижение активности РА по индексу DAS28-СОЭ: в группе ТОФА+MT – до 3,3±1,1; в группе ТОФА+др. БПВП – до 3,5±1,4; в группе монотерапии ТОФА – до 3,8±1,2 ($p<0,05$).

На фоне терапии отмечалось снижение активности РА по индексам SDAI и CDAI. Исходно в трех группах зарегистрирована высокая активность SDAI: в первой группе – 36,2±14,2; во второй – 32,6±9,5; в третьей – 35,3±10,4. Через 3 месяца терапии отмечено снижение индекса SDAI до 14,4±10,8 в первой группе, до 16,7±10,7 – во второй, до 27,3±19,1 – в третьей ($p<0,05$). На 6-м месяце терапии при оценке эффективности терапии в реальной клинической практике SDAI в группе ТОФА+MT составил 9,5±8,2; в группе ТОФА+др. БПВП – 12,9±8,6; в группе монотерапии ТОФА – 15,3±10,1. Индекс CDAI исходно в группе ТОФА+MT составил 32,4±13,1; через 3 месяца терапии – 13,3±10,2; на 6-м месяце терапии – 8,7±7,9 ($p<0,05$). Индекс CDAI в группе ТОФА+др. БПВП исходно составил 29,7±9,4; через 3 месяца – 16,6±9,8; на 6-м месяце – 12,6±8,4 ($p<0,05$). Значение индекса CDAI в группе монотерапии ТОФА исходно составило 33,3±9,8; через 3 месяца – 26,5±18,8; на 6-м месяце – 14,4±9,6 ($p<0,05$).

Выводы/заключение

Терапия ТОФА показала свою эффективность у пациентов с РА в реальной клинической практике. Комбинация терапии ТОФА+МТ показала лучшую эффективность в отношении снижения активности РА по индексам DAS28, SDAI, CDAI.

Исследование выполнено в рамках темы «Эволюции ранних артритов и разработки инновационных технологий фармакотерапии ревматических заболеваний у детей и взрослых», тема № АААА-А19-119021190149-0.

СКРИНИНГОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТЕОПОРОЗА СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ Г. ТУЛЫ

Плахова А.О.¹, Сорочкая В.Н.¹, Халмурадова Б.Б.¹, Вайсман Д.Ш.²

¹ФГБОУ ВО ТулГУ (Тула);

²ФГБУ ЦНИИОИЗ Минздрава России (Москва)

Введение/цель

Цель: изучить значение минеральной плотности костной ткани среди пациентов г. Тулы методом ультразвуковой денситометрии с целью выявления риска остеопороза.

Материал и методы

Проведен анализ показателей минеральной плотности костной ткани среди пациентов ($n=100$) г. Тулы, направленных ревматологом на скрининговое исследование с помощью ультразвуковой денситометрии. Все пациенты имели один или более факторов риска развития остеопороза. Процедура проводилась с помощью портативного денситометра, который измеряет скорость прохождения ультразвуковой волны по костной ткани в области пяточной кости.

Результаты/обсуждение

Среди 100 обследованных пациентов доля женщин составила 93%. Средний возраст женщин – 67 лет, мужчин – 72 года. Среднее значение Т-критерия ($n=100$) установлено на уровне 1,76 (что соответствует остеопении): среди женщин этот показатель установлен на уровне 1,75, среди мужчин – на уровне 1,84. Среди 100 обследованных пациентов Т-критерий в диапазоне от –2,5 и ниже (что соответствует остеопорозу) выявлен у 20%: среди женщин частота выявления остеопороза составила 18,3%, среди мужчин – 42,9% ($p>0,05$). Полученные результаты демонстрируют высокие показатели остеопении и остеопороза среди пациентов г. Тулы.

Выводы/заключение

Таким образом, всем пациентам при наличии факторов риска снижения минеральной плотности костной ткани необходимо проводить скрининговое исследование с целью своевременного выявления риска развития остеопороза и начала лечения.

ПРОГРЕССИРУЮЩЕЕ ТЕЧЕНИЕ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ НА ФОНЕ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ. ОБЗОР РЕГИСТРА ПАЦИЕНТОВ С ИЗЛ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Никишенкова С.Г., Никишенков А.М.

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва)

Введение/цель

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) – часто встречающееся проявление системных заболеваний

соединительной ткани (СЗСТ). При прогрессировании ИЗЛ развивается дыхательная недостаточность, что нередко является одной из ведущих причин смерти. Течение ИЗЛ при СЗСТ значительно варьируется по степени тяжести и темпам прогрессирования. Оценка скорости прогрессирования ИЗЛ имеет основное значение в выборе тактики ведения больного. **Цель:** анализ регистра пациентов с ИЗЛ Московской области.

Материал и методы

Был проанализирован регистр больных различными ИЗЛ, которые были госпитализированы в терапевтическое отделение ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского за период 2016–2020 гг. Среди ИЗЛ наиболее часто встречались гиперчувствительный пневмонит, неспецифическая интерстициальная пневмония, саркоидоз легких, интерстициальные заболевания легких на фоне СЗСТ и неклассифицируемый легочный фиброз. Пациенты с подтвержденным диагнозом идиопатический легочный фиброз в данном исследовании включены не были. Исходное и динамическое обследование пациентов заключалось в оценке функции внешнего дыхания (ФВД) и данных компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения органов грудной клетки. Деление пациентов на группы с медленно и быстро прогрессирующим течением ИЗЛ проводилось на основании оценки изменения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) в течение 12 месяцев. При снижении ФЖЕЛ на 7% и более от исходной величины констатировалась прогрессирующая форма болезни, в остальных случаях течение заболевания считалось стабильным. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS Statistica 23. Использовался метод сравнительного анализа. Также проводился расчет первичной статистики (подсчитывали средние значения, стандартные отклонения, ошибку среднего, минимум, максимум). Для оценки статистической значимости различий между группами использовался критерий Манна – Уитни (U), для оценки динамики показателей между замерами «первый визит» и «второй визит» – критерий Вилкоксона (T). Для оценки значимости различий между группами по качественным (номинальным) показателям использовался критерий Хи-квадрат.

Результаты/обсуждение

Всего больных ИЗЛ на фоне СЗСТ – 66 (19,1%) из 345 человек, включенных в регистр. Из них 16 (24%) больных ИЗЛ на фоне ревматоидным артритом (ИЗЛ-РА), 11 (17%) больных ИЗЛ на фоне системной склеродермии (ИЗЛ-ССД), 5 (8%) больных ИЗЛ на фоне синдрома Шёгрена, 3 (4,5%) больных ИЗЛ на фоне антисинтетазного синдрома, 3 (4,5%) больных ИЗЛ на фоне дерматомиозита и 28 (42%) больных недифференцируемым СЗСТ (в т. ч. смешанным). Результаты динамического обследования через 12 месяцев получены у 58 пациентов со всеми видами ИЗЛ. Группу ИЗЛ быстро прогрессирующего течения, определяемую по скорости снижения ФЖЕЛ на 7% и более в течение 12 месяцев, составили 25 пациентов, в том числе 3 больных ИЗЛ-РА, 2 больных ИЗЛ-ССД, 1 больной ИЗЛ на фоне синдрома Шёгрена. У 33 пациентов наблюдалось стабильное течение заболевания, из них 1 пациент с ИЗЛ-РА, 1 – с ИЗЛ-ССД, 1 – с ИЗЛ на фоне антисинтетазного синдрома.

Выводы/заключение

Интерстициальное поражение легких – частое проявление СЗСТ. Большая доля пациентов с ИЗЛ-СЗСТ имеют прогрессирующий вариант течения ИЗЛ с исходом в фиброз. Необходим тщательный динамический мониторинг

параметров ФВД (ФЖЕЛ, объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха, остаточный объем, общая емкость легких), объема поражения при КТ органов грудной клетки, данных теста 6-минутной ходьбы для выявления прогрессирования легочного фиброза и своевременного назначения противofiброзной терапии.

ОЦЕНКА ВКЛАДА УРАТСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В КОРРЕКЦИЮ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ЛИПИДНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ГИПЕРУРИКЕМИИ

Нехайчик Т.А., Рамков А.Г.

БГМУ (Минск, Республика Беларусь)

Введение/цель

Ассоциация гиперурикемии (ГУ) с метаболическими и сердечно-сосудистыми нарушениями хорошо изучена и доказана. Положительное влияние уратснижающей терапии на уровень АД, патологическое ремоделирование сердца, функцию эндотелия, почек и ряд других положительных эффектов определено для пациентов с подагрой. Однако целесообразность назначения урикостатилов пациентам с асимптоматической ГУ (АГУ) не столь очевидна и продолжает изучаться.

Цель: оценить вклад уратснижающей терапии в ограничение прогрессирования метаболических и липидных нарушений у пациентов с нарушениями пуринового обмена.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 37 из 406 первично отобранных медицинских карт пациентов 432-го Главного военного клинического медицинского центра с последующей статистической обработкой данных (Statistica 8, StatSoft Inc., США). Критерием отбора было наличие ГУ, подтвержденной при 3 и более госпитализациях в течение 4 лет (2017–2020).

Результаты/обсуждение

Группу исследования составили 18 пациентов с АГУ и 19 пациентов с подагрой (средний возраст – $67,8 \pm 13,8$ года). Мужчины преобладали в обеих подгруппах и имели статистически значимо более высокие уровни мочевины (МК) ($p < 0,001$). У мужчин АГУ встречалась в 2,6 раза, а подагра – в 5,3 раза чаще, чем у женщин. У пациентов с подагрой абсолютные значения уровня МК по годам были подвержены значительным колебаниям вследствие нерегулярной урикостатической терапии, которую получали 16 из 19 пациентов. Целевой уровень МК по данным стационарных карт был достигнут только в одном случае. В подгруппе с АГУ урикостатическая терапия не назначалась. Исходные (2017 г.) показатели урикемии и степень ее выраженности не имели статистически значимых отличий в подгруппах АГУ и подагры. К 2020 г. отмечено нарастание выраженности ГУ в обеих подгруппах, однако при АГУ прирост урикемии оказался практически в 2 раза выше, чем в подгруппе с подагрой ($p < 0,05$). Средние значения уровней общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и тиреоглобулина в подгруппе с АГУ в течение 4 лет не претерпели существенных изменений, тогда как в подгруппе пациентов с подагрой имело место статистически значимое снижение всех трех показателей ($p < 0,05$). При исходном уровне глюкозы крови без статистически значимых отличий между подгруппами через 4 года статистически значимое повышение определено при АГУ ($p < 0,001$). В подгруппе подагры

уровень гликемии существенно не отличался от значений 2017 г. Из ассоциированной патологии наиболее часто отмечены поражения почек (группа с АГУ – у 9 (50%); группа с подагрой – у 13 (68%)), артериальная гипертензия и ожирение. Оценка лечения пациентов с подагрой и АГУ с позиций назначения препаратов с потенциальным влиянием на обмен пуринов не продемонстрировала существенных различий в подгруппах, что позволило с большой вероятностью рассматривать вышеизложенные статистически значимые различия как влияние урикостатической терапии.

Выводы/заключение

Для пациентов со стойким нарушением пуринового обмена независимо от наличия или отсутствия симптомов подагры характерно прогрессирование ГУ с течением времени и широкий спектр ассоциированной патологии. Урикостатическая терапия в подгруппе пациентов с подагрой продемонстрировала не только положительное влияние на ограничение природы урикемии, но и оказала статистически значимое синергическое влияние на коррекцию липидного и углеводного обмена в отличие от пациентов с АГУ без назначения урикостатилов. Положительные эффекты определены даже без достижения целевых значений МК и атерогенных липидов. В дальнейшем планируется расширение группы исследования с применением многофакторного анализа для уточнения представленных данных.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ДЕПОНИРОВАНИЯ КРИСТАЛЛОВ ПИРОФОСФАТОВ КАЛЬЦИЯ И ОСТЕОАРТРИТОМ

Новикова А.М., Желябина О.В., Чикина М.Н., Елисеев М.С.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Болезнь депонирования кристаллов пирофосфатов кальция (БДПК) и остеоартрит (ОА), рассматриваются как патологии, которые ассоциируются с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и могут не только быть причиной снижения качества жизни и инвалидизации, но и негативно влиять на прогноз в целом. Факторы, влияющие на сердечно-сосудистый риск (ССР) у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК), недостаточно изучены.

Цель: сравнение ССР по шкале SCORE и частоты отдельных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с БДПК и остеоартритом (ОА).

Материал и методы

Проведено одномоментное одноцентровое исследование. Сравнимые группы – пациенты с БДПК ($n=246$) и ОА коленных суставов ($n=53$), возраст – от 18 до 80 лет. Сравнялись частота отдельных факторов ССР и результаты стратификации по шкале SCORE.

Результаты/обсуждение

Частота отдельных ФР ССР при БДПК и ОА статистически значимо не отличалась, за исключением артериальной гипертензии (АГ), которая была выявлена у 123 (50%) пациентов с БДПК и у 9 (17%) пациентов с ОА ($p=0,01$). Однако наличие ≥ 3 из перечисленных ФР (курение, индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м², АГ, ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет 2-го типа (СД2), хроническая сердечная недостаточность (ХСН),

инфаркт миокарда (ИМ), в сыворотке крови – холестерин (ХС) >5,0 ммоль/л, мочевая кислота (МК) >360 мкмоль/л, С-реактивный белок (СРБ) >5 мг/л, скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин определялась у 123 (50%) пациентов с БДПК и у 11 (21%) – с ОА ($p=0,0002$). ССР по шкале SCORE стратифицирован как высокий или очень высокий у 63% пациентов с БДПК и у 38% пациентов с ОА ($p=0,006$). Медиана индекса SCORE при БДПК (10 [1,7; 10]) была статистически значимо выше, чем при ОА (3,5 [1,3; 8,6]) ($p=0,004$). Медиана уровня СРБ сыворотки также была статистически значимо выше при БДПК ($p<0,001$), как и количество пациентов с СРБ ≥ 5 мг/л ($p<0,001$).

Выводы/заключение

При сопоставимой частоте выявления отдельных ФР у пациентов с БДПК и ОА, пациенты с БДПК имеют больше сопутствующих заболеваний, более высокий уровень СРБ и ССР.

ИММУНОГЕННОСТЬ ИНГИБИТОРОВ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ А И ЕЕ СВЯЗЬ С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Нуриахметова Т.Ю., Васильев А.Г., Чермина Н.А., Абдулганиева Д.И.

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (Казань)

Введение/цель

Иммуногенность ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО- α) является актуальной проблемой при лечении пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями.

Цель: сравнение особенностей иммуногенности иФНО- α и ее связи с эффективностью терапии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и ревматическими заболеваниями (РЗ).

Материал и методы

В исследование было включено 117 пациентов, получавших инфликсимаб (ИНФ; $n=32$), адалимумаб (АДА; $n=48$) и цертолизумаба пэгол (ЦЗП; $n=37$) с РЗ (анкилозирующий спондилит (АС) – $n=47$; ревматоидный артрит (РА) – $n=16$) и ВЗК (болезнь Крона (БК) – $n=39$; язвенный колит (ЯК) – $n=15$). На момент включения пациентов в исследование длительность терапии иФНО- α составляла 8 [4; 18,5] месяцев. У всех пациентов оценивалась эффективность терапии. Методом ИФА определялись уровень антител (АТ) к иФНО- α и минимальная остаточная концентрация препаратов. У 39 (33,3%) пациентов (25 – с РЗ, 14 – с ВЗК) они оценивались дважды с интервалом 19 [17; 20] месяцев. В качестве пороговой таргетной концентрации иФНО- α были приняты следующие значения: ИНФ – 1 мкг/мл для РЗ и 5 мкг/мл для ВЗК; АДА – 5 мкг/мл для РЗ и 7,5 мкг/мл для ВЗК; ЦЗП – 17 мкг/мл для РЗ и 20 мкг/мл для ВЗК.

Результаты/обсуждение

На момент включения в исследование у 22 пациентов (7 – с РЗ, 15 – с ВЗК) наблюдалась «ускользание ответа» на иФНО- α , у 6 пациентов (по 3 – с РЗ и ВЗК) оно развилось ко второму визиту (в течение 20,5 [17,0; 22,0] мес. от начала лечения). Неэффективность чаще встречалась при ВЗК, чем при РЗ (33,3% против 15,9%; отношение шансов (ОШ) – 2,7; 95%-й доверительный интервал (ДИ): 1,1–6,4; $p=0,03$). Риск развития «ускользания ответа» на 100 пациенто-лет у пациентов с АС оказался в 3,73 раза (95% ДИ: 1,4–11,0;

$p=0,005$) ниже, чем при БК, и в 3,76 раза (95% ДИ: 0,9–13,8; $p=0,04$) ниже, чем при ЯК. При РА наблюдалась аналогичная тенденция, однако статистическая вероятность достигнута не была, вероятно, из-за небольшого количества наблюдений. Низкая концентрация (НК) иФНО- α определена у 30 (47,6%) пациентов с РЗ и у 27 (50%) – с ВЗК ($p>0,05$). Положительные антитела на первом визите выявлены у 16 (25,4%) пациентов с РЗ и у 11 (20,4%) – с ВЗК ($p>0,05$); на втором визите – у 3 (12%) пациентов с РЗ и у 1 (7,1%) с ВЗК. У 8 (80%) пациентов с РЗ с неэффективностью на момент визита отмечалась НК иФНО- α (ОШ=5,636; 95% ДИ: 1,09–29,144; $p=0,038$), у 5 из них – в сочетании с положительными АТ. В группе ВЗК лишь у 11 (61,1%) пациентов с неэффективностью выявлялись субтерапевтическая концентрация или положительные АТ ($p>0,05$). При лечении пациентов с РЗ АДА неэффективность была значительно реже связана с положительными АТ, чем при лечении другими иФНО- α (16,7% против 100%; $p=0,048$). Среди пациентов на ИНФ и ЦЗП у всех неответчиков с РЗ ($n=4$) выявлены положительные антитела, в то время как при ВЗК – лишь у 5 (35,7%) из них ($p=0,082$). При ВЗК все АТ к иФНО- α , связанные с «ускользанием ответа», были определены при длительности лечения менее 1 года ($p=0,036$). После 1 года лечения АТ выявлены лишь у 1 пациента, при этом на эффективность они не влияли (так называемые транзентные АТ, формирующиеся, как известно, при ВЗК после 12 месяцев). При РЗ все случаи неэффективности, связанные с АТ, развились при длительности лечения более 1 года ($p=0,167$).

Выводы/заключение

Неэффективность иФНО- α при РЗ развивалась реже, чем при ВЗК. Частота выявления НК препаратов и АТ к ним не различалась между нозологиями. При РЗ, в отличие от ВЗК, неэффективность была преимущественно связана с НК или положительными АТ, при этом персистирующие АТ формировались на любом этапе лечения.

ДЕСЯТИЛЕТНЯЯ ДИНАМИКА ПЕРВИЧНОЙ ИНВАЛИДНОСТИ ВСЛЕДСТВИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

Петрунько И.Л., Сергеева Н.В., Меньшикова Л.В.

ФКУ «ГБ МСЭ по Иркутской области» Минтруда России (Иркутск)

Введение/цель

Медико-социальная проблема болезней костно-мышечной системы (БКМС) обусловлена значительными финансовыми потерями и затратами как для государства, так и для индивидуума в связи с частой инвалидизацией.

Цель: изучение структуры и динамики первичной инвалидности (ПИ) вследствие БКМС в Иркутской области за последние 10 лет (2010–2019 гг.).

Материал и методы

За 2010–2012 гг. анализировалась созданная электронная база данных статистических талонов лиц, впервые признанных инвалидами, а с 2015 г. – база данных ЕАВИАС. Рассчитывались интенсивные показатели ПИ (уровень, интенсивный показатель ПИ) на 10 тыс. взрослого населения и отдельно – для населения трудоспособного и пенсионного возраста.

Результаты/обсуждение

В 2010–2012 гг. и в 2015 г. БКМС в структуре ПИ взрослого населения области занимали 3-е место, уступая только болезням системы кровообращения и злокачественным новообразованиям. С 2013–2014 гг. БКМС оказались

на 4-м месте после злокачественных новообразований, болезни системы кровообращения, травм, а с 2016 г. — после психических расстройств. Доля ПИ вследствие БКМС на протяжении последних 10 лет постоянно снижалась: с 11,7% в 2010 г. до 6,0% в 2018 г. и 6,1% в 2019 г. Уровень ее снизился в 2,65 раза: с 10,6 в 2010 г. (в 2011 и 2012 г. — 11,1 и 11,0 соответственно) до 4,0 на 10 тыс. взрослого населения в 2019 г. Причем снижение произошло как у лиц трудоспособного возраста (с 7,6 в 2010 г. до 3,2 на 10 тыс. в 2019 г., т. е. в 2,4 раза), так и среди граждан пенсионного возраста (с 22,1 в 2012 г. до 5,8 на 10 тыс. в 2018–2019 гг., т. е. в 3,8 раза). При этом уровень заболеваемости БКМС по области имеет тенденцию к росту. Основной вклад в первичную инвалидность вносят ОА (40–43%), дорсопатии (22–30%) и РА (10–12%). За 10 лет сменились 4 министерских приказа, утверждавших классификации и критерии, используемые при осуществлении медико-социальной экспертизы (МСЭ) граждан: приказ Миндравсоцразвития России № 1013н от 2009 г., приказ Минтруда России № 664н от 2014 г., № 1024н от 2015 г. и № 585н от 27.08.2019. В приложении к приказу № 664н впервые была предусмотрена количественная система оценки степени выраженности стойких нарушений функций организма человека, обусловленных заболеваниями, последствиями травм или дефектами, в процентах. Была указана в процентах выраженность нарушений четырех степеней при отдельных нозологических формах: 10–30% — незначительные, 40–60% — умеренные, 70–80% — выраженные, 90–100% — значительно выраженные нарушения. Необходимость такой оценки диктовалась внедрением в практику МСЭ международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья — МКФ (ВОЗ, 2001), без применения которой было бы невозможно реализовать Конвенцию ООН «О правах инвалидов» (2006), ратифицированную Россией в 2012 г. Приложение № 1 к ныне действующему приказу № 585н в значительной мере уточняет и расширяет предыдущий подход к оценке выраженности нарушений при БКМС. Разные подходы к выраженности нарушений при установлении инвалидности вследствие БКМС вызывали много несогласий граждан с решениями бюро МСЭ.

Выводы/заключение

Таким образом, значимое снижение уровня первичной инвалидности вследствие БКМС за последние 10 лет при росте заболеваемости, возможностей улучшения функций после эндопротезирования суставов объясняются в значительной мере происходившими изменениями в нормативных документах по критериям установления инвалидности. В связи с вступлением в действие в 2020 г. приказа № 585н, уточнившего количественную оценку выраженности стойких нарушений функций организма вследствие БКМС, по нашему мнению, возможен рост уровня инвалидности.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ПОСЛЕ КРАТКОСРОЧНЫХ ПЕРЕРЫВОВ В ЛЕЧЕНИИ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫМИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ ПАЦИЕНТОВ СО СПОНДИЛОАРТРИТАМИ

Попова Е.П., Овчинникова А.В., Эрдес Ш.Ф.
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Сроки введения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) строго регламентируются

прилагаемыми инструкциями, однако в клинической практике нередко можно наблюдать такое явление, как краткосрочные перерывы по медицинским или немедицинским причинам. Влияние таких кратковременных задержек на последующую эффективность к настоящему времени не изучено.

Цель: проанализировать влияние краткосрочных перерывов в лечении ГИБП на последующую эффективность терапии у больных спондилоартритами.

Материал и методы

В анализируемую группу с февраля по апрель 2021 г. включено 36 пациентов (17 (47,2%) женщин, 19 (52,8%) мужчин): 22 (61%) — с анкилозирующим спондилитом, 14 (39%) — с псориатическим артритом. Возраст пациентов составил от 23 до 67 лет (в среднем — 46,5 года); длительность заболевания — от 9 месяцев до 48 лет (в среднем — 18,4 года). HLA-B27 имели 24 (66,7%) больных. Активность по индексу BASDAI в среднем составила 5,9. Критериями включения были: 1) диагноз анкилозирующего спондилита (по модифицированному Нью-Йоркскому критерию, 1984) или псориатического артрита (по критериям CASPAR, 2006); 2) лечение ГИБП после инициации терапии длительностью не менее 5 последовательных введений препаратов согласно инструкции. За перерыв терапии ГИБП был взят временной промежуток не менее 2 и не более 8 пропущенных интервалов введения (например, для этанерцепта перерывом в лечении считается срок от 2 до 8 недель, в то время как для инфликсимаба — от 4 до 16 месяцев), а все, что больше, рассматривалось как окончание данного курса ГИБП. Эффективность терапии после возобновления лечения вслед за краткосрочным перерывом оценивалась по числовой рейтинговой шкале, где достигнутая эффективность лечения до перерыва условно была принята за 10 баллов, а после перерыва оценивалась самим пациентом по шкале от 0 до 10 баллов (0 баллов — полное отсутствие эффекта; 10 баллов — уровень эффекта, как и до перерыва).

Результаты/обсуждение

Пациенты из проанализированной группы в основном получали терапию ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (иФНО- α), а двое — ингибиторами интерлейкина 17 (иИЛ-17). В анализируемой группе 14 (39%) больных имели один или два перерыва в терапии ГИБП: один перерыв был у 10 (71,4%), два — у 4 (28,6%); в 5 (35,7%) случаях перерывы были по медицинским причинам, а в 9 (64,3%) — по немедицинским. У 12 (85,7%) пациентов из 14 перерывы наблюдались в период лечения иФНО- α , у 1 (7,1%) — в период лечения иИЛ-17, еще у 1 — как во время лечения иФНО- α , так и во время лечения иИЛ-17. Средняя длительность перерыва в анализируемой группе составляла 5 промежутков введения. Эффективность терапии после ее возобновления в группе, получающей терапию иФНО- α , в среднем составила 6,9 балла, у пациентов с перерывом в лечении иИЛ-17 — 3,5 балла.

Выводы/заключение

Таким образом, предварительные данные показывают наличие высокой частоты перерывов в терапии ГИБП у пациентов со спондилоартритами, после которых обычно наблюдается снижение достигнутой ранее эффективности терапии. Важно отметить, что наиболее частыми причинами перерывов являются немедицинские (отсутствие препарата по месту жительства). Необходимо дальнейшее изучение этой проблемы.

СОЧЕТАНИЕ ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА И САХАРНОГО ДИАБЕТА I ТИПА У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА (КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ)

Родионовская С.Р., Лившина И.Д., Шалыгина М.В., Винникова В.Г., Гришина Д.П.

ФГБУ «ФНКЦ детей и подростков ФМБА России» (Москва)

Введение/цель

Пациенты с коморбидной патологией, сочетанием ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) и сахарного диабета (СД) I типа имеют высокий риск неблагоприятного прогноза с развитием микрососудистых осложнений и функциональных нарушений. Внедрение в клиническую практику инновационных технологий – биологической терапии, помповой инсулинотерапии (ПИ) – существенно улучшило прогноз в данной группе больных.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ клинической картины, результатов лечения 3 пациенток с коморбидной патологией ЮИА в сочетании с СД I типа.

Результаты/обсуждение

Под наблюдением находились 3 пациентки в возрасте от 9 до 15 лет.

Клинический пример № 1. Пациентка с диагнозом ЮИА, полиартикулярный вариант, анализ на антинуклеарный фактор положительный, больна с возраста 3 лет, базисную терапию не получала, с 7 лет – присоединение СД I типа, перевод на ПИ. На 6-м году болезни инициирована терапия адалимумабом 40 мг п/к 1 раз в 2 недели. Результаты наблюдения: ЮИА – неактивный статус болезни; СД 14/7, HbA1c 7,4%, потребность в инсулине 0,75 ед/кг/сут. – стадия субкомпенсации, липодистрофии в местах инъекций.

Клинический пример № 2. Пациентка с диагнозом ЮИА, полиартикулярный вариант, анализ на HLA-B27 положительный, больна с возраста 13 лет, СД I типа – в возрасте 11 лет. На 3-м году болезни инициирована терапия инфликсимабом 5 мг/кг/инфузию в стандартной рекомендованной схеме в сочетании с метотрексатом, ПИ установлена при инициации генно-инженерных биологических препаратов. Результаты наблюдения: ЮИА – 70%-е улучшение ответа на лечение согласно педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR pedi), СД 18/7, HbA1c 7,9%, потребность в инсулине 1,2 ед/кг/сут. – стадия субкомпенсации.

Клинический пример № 3. Пациентка с диагнозом ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА), серонегативный полиартрит, больна с возраста 9 лет, СД I типа манифестировал в возрасте 5 лет, перевод на ПИ с 10/5 лет. На 3-м году болезни назначен инфликсимаб 5 мг/кг/инфузию. Результаты наблюдения: ЮРА – 90%-е улучшение ACR pedi, СД 18/13, HbA1c 8,4%, потребность в инсулине 1 ед/кг/сут. – стадия субкомпенсации, диабетическая полинейропатия.

Выводы/заключение

СД I типа – частая коморбидная патология у пациентов с ЮИА. Согласно регистровым исследованиям, вероятность возникновения СД несколько выше до дебюта проявлений ЮИА и у пациентов, находящихся без противоревматической терапии. Применение таргетных препаратов, помповой инсулинотерапии, комплаентность, регулярный динамический контроль профильных специалистов являются факторами эффективного контроля ЮИА и СД.

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ, АССОЦИИРОВАННОГО С COVID19: АНАЛИЗ НАБЛЮДЕНИЙ ЗА 69 ПАЦИЕНТАМИ

Родионовская С.Р., Шалыгина М.В., Самитова Э.Р., Мазанкова Л.Н.

ФГБУ «ФНКЦ детей и подростков ФМБА России» (Москва)

Введение/цель

Цель: проанализировать клинические и лабораторные маркеры мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией (MIS-C), и сравнить полученные данные с характеристиками синдрома Kawasaki.

Материал и методы

В проспективное исследование включены 69 пациентов (36 (52%) мальчиков, 33 (48%) девочки), медиана (Ме) возраста – 7 лет [межквартильный размах (IQR) – 3,7–10,7]. Контакт по SARS-CoV-2 выявлен у 26 (38%) детей, положительный ПЦР-тест – у 6/69 (8,7%). Медиана (Ме) уровня антител к SARS-CoV-2 методом ИФА: IgM – 0,4 [0,3–0,6], IgG – 186,8 [106,3–252,4]. Группа сравнения была представлена 30 пациентами с синдромом Kawasaki (СК), соответствующих критериям Американской ассоциации кардиологов.

Результаты/обсуждение

Клинические проявления MIS-C включали продолжительную фебрильную лихорадку у 100% больных, гастроинтестинальные симптомы различной выраженности – у 53/69 пациентов (77%), полиморфную сыпь – у 41/69 (59,4%), конъюнктивит/склерит – у 38/69 (43%), отечный синдром – у 24/69 (35%), поражение ЦНС, представленное обшемозговой симптоматикой, менингеальными явлениями, – у 19/69 (27%), гепатоспленомегалию – у 64/69 (92%), асептический перитонит – у 46/69 (66%), миокардит – у 34/69 (49%), острое почечное повреждение – у 9/69 (13%), МСКТ-признаки пневмонии (КТ 2, 3, 4) – у 11/69 (15,9%), эктазии коронарных артерий – у 1/69 (1,4%). Лабораторные маркеры соответствовали высокому уровню воспаления: Ме СРБ – 146 [78–334,1] мг/л, Д-димера – 3426 [1985,2–5182,8] мкг/л, ферритина – 329 [186,2–613,5] мкг/л, ИЛ-6 28,5 [3,13–188,6] пг/мл, прокальцитонина 2,5 [1,38–7,19] нг/мл. У 14/69 пациентов (20%) развился септический шок (с биохимическими признаками дисфункции миокарда Nt-pro-BNP – 1648 [477,1–5130] пг/мл), что потребовало вазопрессорной поддержки; у 3/69 (4%) была проведена ИВЛ. Диагностическая лапароскопия с целью исключения острой хирургической патологии была выполнена проведена 3/69 пациентам (4%). Критериям синдрома Kawasaki соответствовали 36/69 пациентов (37,6%) с MIS-C. Сравнение MIS-C с СК показало различия в клинических и лабораторных характеристиках, включая возраст пациентов (Ме возраста при СК – 1,6 [0,5–2,6] года), более низкий уровень показателей воспаления, таких как СРБ (96,8 [62–126] мг/л), Д-димер (1187 [670–2237] мкг/л), ферритин (158 [87,2–196,6] мкг/л), высокую частоту формирования аневризм коронарных артерий у пациентов с СК – 8/30 (26%) в исследуемой группе.

Выводы/заключение

Развитие фебрильной лихорадки у детей в условиях пандемии COVID-19 в сочетании с гастроинтестинальными проявлениями, сыпью, поражением слизистых, кардиогенным/септическим шоком и лабораторными маркерами гипервоспалительного ответа требует исключения/

подтверждения мультисистемного воспалительного синдрома. Сравнение MIS-C с синдромом Кавасаки дает основание предполагать, что данное состояние имеет большее сходство с группой «гиперферритинемических» синдромов.

ДОСТИЖЕНИЕ РЕМИССИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАННИМ АКСИАЛЬНЫМ СПОНДИЛОАРТРИТОМ ПО ДАННЫМ КОГОРТЫ КОРСАР

Румянцева Д.Г., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Кричевская О.А., Эрдес Ш.Ф.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Согласно «стратегии лечения до достижения цели» при спондилоартритах (СПА), главная цель — это достижение клинической ремиссии или неактивной стадии заболевания. Российская экспертная группа по изучению СПА сформулировала определения клинико-лабораторной ремиссии (отсутствие клинических проявлений заболевания, сохраняющиеся в течение 6 мес. при наличии нормальных значений С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов), МРТ-ремиссии и полной ремиссии (сочетание клинико-лабораторной и МРТ-ремиссии).

Цель: определить частоту достижения полной ремиссии у пациентов с ранним аксиальным СПА (аксСПА) на 3-м году наблюдения.

Материал и методы

В анализ вошли 64 пациента с ранним аксСПА (критерии ASAS, 2009) с длительностью заболевания <5 лет из Московской когорты КОРСАР, наблюдавшихся не менее 3 лет, из них 37 (57,8%) мужчин и 27 (42,2%) женщин. Средний возраст пациентов составил $28,0 \pm 5,8$ года, средняя длительность болезни — $22,1 \pm 17,0$ мес.; 61 (95,3%) больной имел HLA-B27. В предварительном анализе оценивали достижение полной ремиссии.

Результаты/обсуждение

На 3-м году наблюдения из 64 пациентов 10 (15,6%) достигли полной ремиссии и 19 (21,8%) — клинико-лабораторной ремиссии. Средний возраст пациентов, достигших полной ремиссии составил $28,5 \pm 4,0$ года, из них 8 мужчин, все были позитивными по HLA-B27. Критериям диагноза анкилозирующего спондилита соответствовали 9 пациентов, 1 больной был с нерентгенологическим аксСПА. По терапии в настоящий момент: 3 пациента принимают НПВП, 3 пациента — иФНО- α , 4 пациента были без терапии.

Выводы/заключение

На 3-м году наблюдения за ранним аксСПА 15,6% пациентов достигли полной ремиссии.

РОЛЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ РАННЕГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Рыбакова В.В., Авдеева А.С., Черкасова М.В., Насонов Е.Л.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Применение активной терапии раннего ревматоидного артрита (рРА) в дебюте заболевания приводит к статистически значимому снижению активности заболевания, уровня острофазовых показателей и имеет хорошие отдаленные результаты.

Цель: изучить роль показателей цитокинового профиля в прогнозировании отдаленных результатов терапии рРА

Материал и методы

В анализ было включено 93 пациента с рРА. Всем больным назначалась терапия метотрексатом, при недостаточной эффективности — генно-инженерные биологические препараты. Концентрацию 27 цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-1РА, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17, Eotaxin, FGF, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF-BB, IFN- γ , ФНО- α , G-CSF, GM-CSF, VEGF, IP-10, RANTES) в сыворотке крови определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP.

Результаты/обсуждение

До начала терапии значения индексов активности были следующими (Me [ИР]): DAS28 — 5,31 [4,79; 6,14], SDAI — 28,27 [18,79; 40,73], CDAI — 25 [17; 36], — что соответствовало высокой воспалительной активности заболевания. Через 6 лет значения индексов активности были следующими: DAS28 — 4 [3,4; 4,59], SDAI — 15,06 [9,32; 21], CDAI — 15 [9; 21]; ремиссия заболевания была выявлена у 7,7%, низкая активность — у 21,1%, умеренная активность — у 60%, высокая активность — у 11,1% пациентов. Исходный уровень провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста у пациентов с РА был выше по сравнению со здоровыми донорами (пг/мл): ИЛ-6 — 46,7 [23,8; 101,7] и 7,8 [4,5; 13,1], ИЛ-12 — 48,4 [24,8; 99,2] и 5,8 [2,2; 9,9], ФНО- α — 59,1 [35,5; 157,6] и 38,9 [17,2; 64,9], IP10 — 5176,5 [2679,7; 8788,9] и 717,8 [188,7; 4064,8], MIP-1 β — 139,5 [114,5; 173,1] и 66 [49,4; 99,4], ИЛ-8 — 30,6 [24,7; 44,3] и 12,5 [4,8; 16,3], ИЛ-7 — 45,3 [29,7; 66,9] и 8,2 [0,5; 21,5], PDGF-BB — 5407,6 [3747,8; 8299,5] и 26024,5 [5854,8; 58715] соответственно ($p < 0,05$ между группами.) Через 6 лет пациенты были поделены на группы в зависимости от активности болезни. Среди больных, достигших ремиссии/низкой активности по SDAI и CDAI, наблюдались более низкие уровни ИЛ-6 (7,73 [7,4; 23,3] и 23,5 [12,4; 69,5]), ИЛ-17 (0,01 [0,01; 5,57] и 13,6 [0,01; 25,47]) соответственно через 3 и 6 месяцев от начала терапии по сравнению с пациентами с умеренной/высокой активностью — 23,5 [12,4; 69,5], 13,6 [0,01; 25,4], 18,5 [14,2; 22,8] и 2425 [2073; 3806] соответственно ($p < 0,05$ во всех случаях).

Выводы/заключение

Оценка уровней ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-9, IP10 имеет большое значение в прогнозировании отдаленных результатов терапии рРА

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ РАННЕГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (ПО ДАННЫМ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА ОРЕЛ)

Рыбакова В.В., Авдеева А.С., Дибров Д.А., Насонов Е.Л.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Цель: проанализировать отдаленные результаты интенсивной терапии ревматоидного артрита в дебюте заболевания в реальной клинической практике (по данным общероссийского регистра больных ревматоидным артритом ОРЕЛ).

Материал и методы

В анализ были включены 93 пациента с ранним ревматоидным артритом. В дебюте заболевания больным назначалась терапия метотрексатом (МТ) подкожно (п/к)

в начальной дозе 10–15 мг/нед. с эскалацией дозы до 20–30 мг/нед. (в зависимости от переносимости). При сохранении высокой клинико-лабораторной активности осуществлялся перевод пациента на комбинацию п/к МТ с ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО- α) (адалimumабом (АДА), или цертолизумаба пэголом (ЦЗП), или абатацептом (АБЦ)).

Результаты/обсуждение

На фоне терапии наблюдалось статистически значимое снижение активности заболеваний и уровня острофазовых показателей. Через 12 месяцев лечения значения индексов были следующими: DAS28-СОЭ – 2,76 [2; 3,7], SDAI – 5,34 [1,8; 9,7], CDAI – 5 [1,5; 9,5], – что соответствовало низкой активности заболевания; ремиссия была достигнута у 48,6%, низкая активность – у 17,5%, умеренная активность сохранялась у 31%, высокая активность – у 2,7% больных. Через 6 лет значение индексов активности составило: DAS28-СОЭ – 4 [3,4; 4,59], SDAI – 15,06 [9,32; 21], CDAI – 15 [9; 21]; ремиссия заболевания была выявлена у 7,7%, низкая активность – у 21,1%, умеренная активность – у 60%, высокая активность – у 11,1% пациентов. Отмена приема генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) при достижении ремиссии или низкой активности была возможна у 15 человек, отмена базисных противовоспалительных препаратов при достижении ремиссии – у 5 пациентов.

Выводы/заключение

Применение интенсивной терапии в дебюте РА имеет хорошие отдаленные результаты, позволяя добиться ремиссии/низкой активности заболевания примерно у 30% пациентов, оптимизировать лечение путем отмены ГИБП при достижении ремиссии или низкой активности заболевания, а у части больных – достичь и безлекарственной ремиссии.

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ АКТИВНЫМ РАЗВЕРНУТЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Саидов Е.У., Хасанзода С.М., Охонова О.Д., Назаров Б.Д.

ТГМУ им. Абуали ибни Сино (Душанбе, Таджикистан)

Введение/цель

Кардиоваскулярная патология (КВП) коронарогенного генеза занимает лидирующую позицию среди непосредственных причин преждевременной летальности пациентов с ревматоидным артритом (РА).

Цель: комплексная клинико-лабораторная и инструментальная оценка состояния кардиоваскулярной системы (КВС) у больных РА до начала активной контролируемой противовоспалительной терапии.

Материал и методы

В исследование включено 76 больных (61 женщина, 15 мужчин; медиана возраста – 52 года) РА с умеренной и высокой активностью (медиана DAS28 – 5,6), ранее не получавших базисные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды. Подавляющее большинство пациентов (83,8%) были позитивными по ревматоидному фактору (РФ), у 72 (94,7%) обследованных были выявлены антитела к циклическому цитруллинированному пептиду. Всем обследованным пациентам проведены анализ и оценка традиционных и «РА-ассоциированных» факторов риска (ФР) развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) с определением суммарного кардиоваскулярного риска

(КВП) по шкалам SCORE и SCORE/EULAR (2010), выполнены электро- и эхокардиография (ЭхоКГ), дуплексное сканирование сонных артерий с целью измерения толщины комплекса «интима – медиа» (КИМ) и наличия атеросклеротических бляшек (АТБ), всем проведено исследование состояния липидного спектра крови.

Результаты/обсуждение

Наиболее распространенными ФР развития ССО являлись артериальная гипертензия (53,7%) и дислипидемия (60,3%); наличие двух и более традиционных ФР отмечено у 64,2% пациентов с РА. Увеличение толщины КИМ определялось у 58,9%, АТБ – у 35,4% обследованных. Высокий риск развития ССО по шкале SCORE имел место у 28,8% обследованных с РА. При пересчете уровня суммарного КВП по шкале SCORE/EULAR процент больных РА с высоким риском развития ССО нарастал с 28,8 до 37,9%. Наиболее частыми ЭхоКГ-изменениями являлись: гипертрофия левого желудочка, диастолическая дисфункция левого желудочка, гемодинамически незначимая патология клапанов сердца, адгезивный перикардит и изменения аорты, которые были выявлены соответственно у 33 (43,2%), 36 (47,2%), 29 (37,9%), 20 (26,2%) и 28 (36,7%) обследованных пациентов с РА. У 34 пациентов с РА диагностированы клинические проявления КВП: стенокардия – у 18 (23,6%), постинфарктный кардиосклероз – у 9 (11,8%), инфаркт миокарда – 4 (5,2%), инсульт – 3 (3,9%).

Выводы/заключение

У пациентов с активным РА наблюдаются высокая частота встречаемости и широкий спектр КВП, в основе развития которых, по всей вероятности, лежат кумулятивный эффект и сложное взаимовлияние системного воспаления, традиционных ФР и фармакотерапии заболевания, что предполагает мультифакторный характер вовлечения КВС в орбиту иммунопатологических нарушений при активном РА.

ФЕНОМЕН КЛИНИЧЕСКОЙ ИНЕРЦИИ В ТЕРАПИИ ПОДАГРЫ

Сарапулова А.В., Теплякова О.В.

ООО МО «Новая больница» (Екатеринбург)

Введение/цель

Одной из причин неэффективной терапии подагры постулируется низкая «выживаемость» терапии из-за недостаточной комплаентности пациентов. Однако известно, что образование пациентов позволяет увеличить приверженность к терапии и достичь целевого уровня мочевой кислоты у 8 из 10 человек (Rees F., 2013), что свидетельствует, в том числе, о недостаточном качестве ведения пациентов. Так называемый феномен «клинической инерции» – неспособность начать или интенсифицировать терапию в соответствии с руководящими принципами, основанными на фактических данных, – представляется возможным объяснением такой ситуации.

Цель: оценить динамику ведения пациентов с подагрой в реальной клинической практике.

Материал и методы

Исследование проводилось в 2 этапа. На первом этапе в 2017 г. проведено добровольное анонимное анкетирование 97 врачей; на втором, в 2021 г., – 46 врачей, представленных в основном терапевтами и ревматологами, а также врачами других специальностей (хирурги, кардиологи, травматологи, неврологи). Вопросы затрагивали терапию подагры в острый и межприступный периоды и мнение врачей относительно комплаентности пациентов.

Результаты/обсуждение

Практически все врачи, ответившие на вопросы анкеты, указали на то, что проводят терапию подагры. Исключение составили врачи-неврологи на II этапе (всего – 6 человек), которые были исключены из анализа. При ответе на вопрос «Сколько пациентов с подагрой в среднем в месяц Вы наблюдаете?» на I этапе врачи указывали от 1 до 40 пациентов, на II – от 0,5 до 25. В качестве терапии обострения заболевания большинство врачей выбрали нестероидные противовоспалительные препараты: 100% – на I этапе, 86,9% – на II; колхицин профилактически применялся практически исключительно ревматологами: 38,9% – на I этапе, 100% – на II ($p=0,18$), – в то время как терапевты пользовались им достаточно редко: 1,7% – на I этапе, 20% – на II ($p=0,02$). Также 20% терапевтов на I этапе и 26,7% на II этапе использовали для «купирования приступа» препараты урат-снижающей терапии (УСТ) – аллопуринол и фебуксостат. Назначение УСТ на обоих этапах исследования было достаточно высоким и составило 100% для ревматологов и 75% и 93,3% соответственно для терапевтов. Время назначения терапии колебалось в среднем от 7 до 14 дней после приступа, сразу после обострения УСТ назначали 5% терапевтов на I этапе и 13,3% – на II; во время приступа – 20% и 13,3% терапевтов соответственно. Доза аллопуринола в практике колебалась в среднем от 100 до 300 мг/сут. – 61,1% ревматологов на I этапе и 100% на II; для терапевтов эти показатели составили 81,6% и 73,3% соответственно. Возможное использование дозы выше 300 мг указали лишь 38,9% ревматологов и 11,3% терапевтов на I этапе и 33% ревматологов и 13,3% терапевтов на II. Обращает на себя внимание, что в качестве причины такой дозы УСТ чаще всего указаны «существующие рекомендации» (!), побочные эффекты препаратов, контроль клиренса креатинина, а также предельно допустимая доза аллопуринола в 300 мг/сут. (!). Оценка «выживаемости» УСТ, по мнению ревматологов и терапевтов, составила соответственно 63,1% и 59,4% на I этапе и 55% и 54,3% на II этапе. При этом ожидание приступов у пациентов снизилось с 36,5% по оценке ревматологов и 49,1% по оценке терапевтов на I этапе до 10% и 28,75% соответственно на II этапе ($p=0,14$).

Выводы/заключение

Несмотря на некоторое увеличение числа врачей, использующих УСТ в терапии подагры, реальная клиническая практика представляется весьма инертной. На прежнем уровне сохраняются низкое использование колхицина для терапии и профилактики приступов, частое (26,7%) назначение УСТ для купирования острых приступов и невысокие средние дозы аллопуринола.

**ОНЛАЙН-ШКОЛЫ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ
КАК ИНСТРУМЕНТ ОКАЗАНИЯ
РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ**
Сарапулова А.В., Теплякова О.В.

ООО МО «Новая больница» (Екатеринбург)

Введение/цель

Хорошо известно, что прием пациентов ревматологического профиля требует значительного количества времени и зачастую не способен ответить на все возникающие вопросы. Пандемия COVID-19 также вносит свой вклад в ограничение возможностей обращения к врачу. В этих условиях одним из инструментов оказания ревматологической помощи представляется активное использование дистанционных технологий, в частности проведение онлайн-школ для пациентов.

Цель: определить ценность проведения онлайн-школ для пациентов с ревматологическими заболеваниями или имеющих соответствующие жалобы.

Материал и методы

На базе Центра клинической ревматологии ООО МО «Новая больница» (Екатеринбург) было организовано проведение онлайн-школ для пациентов с ревматологическими заболеваниями и жалобами. Всего за 6 месяцев проведено 12 школ по основному ревматологическим патологиям, среди которых подагра, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, в которых суммарно приняли участие более 500 человек. Следует отметить, что запись всех школ посмотрели за полгода уже 34000 человек, но на вопросы анкеты отвечали только те, кто присутствовал на занятии. По итогам каждой школы слушателям было предложено ответить на вопросы об уровне удовлетворенности и ценности полученной информации. Опрос проводился с помощью Google форм. Всего получено 119 ответов.

Результаты/обсуждение

62,3% ответивших проживали в регионе проведения занятий, 37,7% оказались из других регионов России или других стран, причем важно отметить, что разница между категориями постоянно сокращается. 35,3% слушателей имели возраст 31–40 лет, доли других возрастных категорий от 20 до 70 лет (с шагом в 10 лет) оказались примерно равны между собой и составили от 12,8 до 18,5%; важным представляется факт, что 4 из ответивших были старше 70 лет. Подавляющее большинство (49,6%) узнали о проведении занятий из объявлений сотрудников в социальных сетях, 22,7% – на сайте больницы. 55,5% из слушателей указали, что имеют ревматологическое заболевание, четверть (25,5%) посетили занятие с профилактической целью. Значимость и полезность школы по шкале от 0 до 10 баллов 72,3% участников оценили в 10 баллов, еще 23,5% – от 7 до 9 баллов и по 1 участнику – в 3, 4 и 5 баллов. При ответе на вопрос «Изменится ли что-то в понимании своего заболевания или дальнейшей тактике после сегодняшнего занятия?» 49,6% слушателей ответили, что «планируют изменить свой образ жизни»; 28,6% ответили, что «слушали в связи с проблемами у родственников и поняли дальнейшую тактику», 20,2% – «понимают, что нужно прийти на очный прием» и 17,6% – «понимают, что нужно скорректировать лечение». Степень интереса, с которой преподаватель провел школу, 85,7% слушателей оценили в 10 баллов; 97,4% намерены посетить следующие мероприятия. При сравнении школы с ТВ-программами или подобными мероприятиями 81,5% отметили более высокий уровень по значимости информации и 85,7% – по доступности ее изложения. Все ответившие с высокой вероятностью готовы рекомендовать школы своим знакомым (86,6% – на 10 баллов), доверяют врачу, проводящему такие школы (94,1% – на 10 баллов), и обратились бы при возможности к данному врачу (89,9% – на 10 баллов). Также все участники активно отвечали на вопрос о желаемой тематике будущих занятий.

Выводы/заключение

Проведенная оценка онлайн-школ для пациентов подтверждает высокую удовлетворенность пациентов такой формой общения, наличие определенного «запроса» на подобный формат, понятность и доступность передаваемой информации. Важным итогом следует считать готовность пациентов к изменению образа жизни и понимание дальнейшей тактики действий.

ВЗАИМОСВЯЗАН ЛИ УРОВЕНЬ СЫВОРОТОЧНОГО АМИЛОИДНОГО БЕЛКА А С ПОКАЗАТЕЛЯМИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛИТЕ

Сахарова К.В., Черкасова М.В., Эрдес Ш.Ф.
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Цель: изучить взаимосвязь уровня сывороточного амилоидного белка А (SAA) с показателями активности анкилозирующего спондилита (АС).

Материал и методы

В исследование было включено 124 пациента (70 мужчин и 54 женщины) с АС, соответствующих модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984). Все пациенты последовательно госпитализировались в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с февраля по ноябрь 2020 года. HLA-B27-положительными были 91,1% пациентов; средний возраст составил $38,1 \pm 12,9$ года, возраст начала заболевания – $23,5 \pm 9,9$ года. В дополнение к стандартному обследованию (медиана С-реактивного белка (СРБ) – 6,7 [1,4; 24,9] мг/л, скорости оседания эритроцитов (СОЭ) – 13 [7; 27] мм/ч) у всех пациентов исследовали уровень SAA нефелометрическим методом.

Результаты/обсуждение

Медиана SAA у 124 пациентов составила 12,5 [4; 71,6] мг/л. Среди них 31% имели нормальный уровень SAA (<5 мг/л), а 69% – более 5 мг/л. В 21 (17,5%) случае уровень SAA был повышен при нормальных уровнях СРБ, и только в 2 случаях наблюдалось повышение уровня СРБ при нормальных уровнях SAA. У 50 (40,3%) пациентов с нормальной СОЭ уровень SAA был повышен, а у 7 (5,6%) СОЭ превышала верхние пределы нормы при нормальном уровне SAA. Сравнение средних значений уровней SAA, СРБ, СОЭ у мужчин и женщин не выявило статистически значимых различий между ними. Уровень SAA слабо коррелировал с СОЭ ($r=0,2$; $p=0,002$) и BASDAI ($r=0,3$; $p=0,002$), умеренно – с ASDAS-CRP ($r=0,5$; $p<0,0001$), но показал сильную связь с СРБ ($r=0,80$; $p<0,00001$). Пациенты с повышенным уровнем SAA (>5 мг/л) имели более короткую продолжительность заболевания (10 и 12 лет; $p<0,0004$), более высокий уровень ASDAS-CRP (2,9 и 2,4; $p<0,003$), уровень CRP в крови (14,6 и 1,3; $p<0,00001$), а периферический артрит – статистически значимо чаще (60% и 39%; $p<0,05$), чем у пациентов с нормальными показателями.

Выводы/заключение

Уровень SAA хорошо коррелирует с показателями активности АС, особенно с уровнем СРБ, и может использоваться в качестве альтернативного показателя активности заболевания.

МОЖЕТ ЛИ ИСПОЛЬЗОВАТЬСЯ СЫВОРОТОЧНЫЙ КАЛЬПРОТЕКТИН В КАЧЕСТВЕ АЛЬТЕРНАТИВНОГО БИОМАРКЕРА ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ СПОНДИЛОАТРИТАХ?

Сахарова К.В., Черкасова М.В., Эрдес Ш.Ф.
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Большинство исследований показали, что уровень сывороточного кальпротектина (СКП) был повышен у пациентов со спондилоартритом по сравнению с группой контроля; также была отмечена взаимосвязь с активностью заболевания по уровню С-реактивного белка (СРБ)

и индексу BASDAI. В проводимых исследованиях было отмечено более выраженная чувствительность СКП по сравнению с СРБ при терапии ингибиторами фактора некроза опухоли альфа. Более того, определение уровня СКП может иметь потенциально прогностическое значение в выявлении пациентов с микроскопическим воспалением кишечника для проведения дальнейшего инструментального исследования. Однако результаты по изучению СКП неоднородны и требуют дальнейшего исследования.

Цель: изучить взаимосвязь уровня СКП при анкилозирующем спондилите (АС) с показателями активности заболевания.

Материал и методы

72 пациента (37 мужчин, 35 женщин) с АС (по данным mNYC, 1984) были последовательно госпитализированы в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с февраля по ноябрь 2020 г. Антиген HLA-B27 имели 86,1% пациентов. Средний возраст пациентов составил $39,5 \pm 13,3$ года, возраст начала заболевания – $23,8 \pm 10,8$ года. Лабораторные показатели (Ме [25-й; 75-й процентиля]): СРБ – 8 [3; 32] мг/л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 16 [7,5; 38,5] мм/ч, уровень сывороточного амилоидного белка А (SAA) – 14,5 [5,83; 71,95] мг/л. Обследования проводилось по рекомендациям ASAS. В дополнение к стандартному обследованию у всех пациентов исследовали СКП методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов сывороток, с использованием микропланшетного ридера Tecan Sunrise (Швейцария). SAA исследовали нефелометрическим методом с использованием коммерческих наборов реагентов.

Результаты/обсуждение

Медиана СКП у 72 пациентов составила 4,19 [2,7; 7,4] мкг/мл. Сравнение средних значений уровней СКП, SAA, СРБ и СОЭ у мужчин и женщин не выявило статистически значимых различий между ними. Уровень корреляции СКП показал очень слабую отрицательную корреляцию ($r=-0,02$; $p<0,001$) с длительностью заболевания, слабую связь – с СОЭ ($r=0,2$; $p<0,001$), BASDAI ($r=0,16$; $p=0,2$) и ASDAS-CRP ($r=0,19$; $p<0,001$), умеренную корреляцию – с SAA ($r=0,5$; $p<0,001$) и СРБ ($r=0,42$; $p<0,001$). Пациенты с повышенным уровнем сывороточного кальпротектина (>2,9 мкг/мл) имели более длительную продолжительность заболевания (10 и 5 лет; $p=0,8$), более высокие уровень СРБ в крови (15,4 и 2,9 мг/л; $p=0,0007$), уровень SAA (25,3 и 2,9 мг/л; $p=0,0008$), а периферический артрит – статистически значимо чаще (70% и 30%; $p=0,001$), чем у пациентов с нормальными показателями СКП.

Выводы/заключение

Уровень СКП слабо коррелировал с индексами активности АС и СОЭ, имел умеренную силу связи с СРБ и SAA и может использоваться в качестве показателя активности заболевания.

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА RS1800629 ГЕНА ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА В РУССКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОВ С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ

Сахарова К.В., Самаркина Е.Ю., Крылов М.Ю., Гусева И.А., Эрдес Ш.Ф.
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Анкилозирующий спондилит (АС) ассоциирован с лейкоцитарным антигеном HLA-B27, однако среди его

носителей только у 1–5% развивается АС. Это указывает на существование других не-HLA-B27 генов, участвующих в формировании предрасположенности к этому заболеванию. Роль полиморфизма -308G/A (rs1800629) в промоторной области гена фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) в предрасположенности к АС в русской популяции до сих пор не изучена.

Цель: изучить участие полиморфизма rs1800629 гена ФНО- α в предрасположенности к АС.

Материал и методы

В исследование были включены 122 больных с АС (70 мужчин и 52 женщины), их средний возраст составил $38,3 \pm 12,8$ года, средний возраст начала заболевания – $23,8 \pm 9,6$ года. Все пациенты имели диагноз АС, основанный на модифицированных Нью-Йоркских критериях. HLA-B27 имелся у 109 (89,3%) пациентов, периферические артриты – у 71 (58,2%), энтезиты – у 92 (75,4%), коксит – у 82 (67,2%). Все больные имели высокую степень (индекс BASDAI = $5,6 \pm 1,2$). Контрольную группу составил 301 здоровый донор крови, не имеющий любого аутоиммунного заболевания. Полиморфизмы 308G/A (rs1800629) были изучены с использованием аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ).

Результаты/обсуждение

Обнаружены статистически значимые различия в частотах генотипов ($\chi^2=8,67$; $p=0,013$) и аллелей ($\chi^2=8,06$; $p=0,006$) полиморфизма -308G/A между пациентами и контрольной группой. Логистический регрессионный анализ показал, что присутствие не менее одного -308A аллеля в генотипе пациента снижало риск развития АС в 4,4 раза по сравнению с генотипом GG (отношение шансов (ОШ) – 0,44; $p=0,006$). Проведенный анализ установил статистически значимую ассоциацию -308G/A полиморфизма с наличием энтезитов. Все больные были разделены на две группы: с наличием энтезитов (Энтезит+) и без (Энтезит–). Частота встречаемости генотипов GG и GA в группе энтезит+ составляла 91,3% и 8,7% соответственно по сравнению с 70,0% и 30,0% в альтернативной группе. Носители генотипа GA имели в 2,2 раза ниже вероятность развития энтезита по сравнению с носителями генотипа GG (ОШ=2,2; $p=0,009$). Не выявлено ассоциаций -308G/A полиморфизма с другими клиническими фенотипами АС. Не установлено связи между показателями активности АС и полиморфизмом -308G/A гена ФНО- α .

Выводы/заключение

Полученные данные подтверждают участие полиморфизма rs1800629 гена ФНО- α в предрасположенности к АС и связь его с развитием у больных энтезитов.

ГЕПСИДИН КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ МАРКЕР ДИАГНОСТИКИ АНЕМИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Семашко А.С., Галушко Е.А., Лиля А.М.
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Анемия хронического заболевания (АХЗ) и железодефицитная анемия (ЖДА) – две наиболее часто встречающиеся формы анемии у пациентов с ревматоидным артритом (РА). Диагностика этих состояний затрудняется при сочетании анемии хронического воспаления с истинной железодефицитной анемией (АХЗ/ЖДА), поскольку все еще не определен «золотой стандарт» дифференциальной диагностики. Терапия этих состояний различна,

поэтому необходимо разработать правильный подход к диагностике.

Цель: оценить клиническую эффективность гепсидина, ключевого регулятора метаболизма железа, в диагностике ЖДА, а также в дифференциальной диагностике АХЗ и АХЗ, ассоциированной с ЖДА, у пациентов с РА.

Материал и методы

В исследование было включено 96 пациентов с достоверным РА, у 67 из них диагностирована анемия, согласно критериям ВОЗ (гемоглобин – $104,3 \pm 21,4$ г/л). Пациенты с диагностированной анемией и пациенты без анемии с РА ($n=29$) были сопоставимы ($p>0,05$) по возрасту ($44,4 \pm 14,8$ и $49,8 \pm 9,3$ года), длительности заболевания ($73,5 \pm 65,4$ и $59,8 \pm 48,3$ мес.) и значению индекса DAS28 ($6,3 \pm 1,6$ и $5,9 \pm 1,9$ соответственно). Всем пациентам были проведены следующие исследования: общий анализ крови, определение уровней сывороточного С-реактивного белка, сывороточного интерлейкина 6, железа крови, растворимых трансферриновых рецепторов и гепсидина сыворотки крови. Пациенты с РА и анемией были разделены на две группы: 25 пациентов с ЖДА и 42 пациента с АХЗ. Пациенты с АХЗ были разделены на изолированную АХЗ и АХЗ, ассоциированную с дефицитом железа ($n=15$).

Результаты/обсуждение

Средняя сывороточная концентрация гепсидина была значительно выше у пациентов с диагностированной АХЗ ($123,85 \pm 25,8$ нг/мл) по сравнению с таковой у пациентов с ЖДА ($63,9 \pm 22,8$ нг/мл) и пациентов без анемии с РА ($88,1 \pm 39,09$ нг/мл). Кроме того, по сравнению с пациентами с АХЗ концентрация гепсидина в сыворотке была значительно снижена у пациентов с АХЗ, ассоциированной с ЖДА, ($79,0 \pm 23,97$ нг/мл).

Выводы/заключение

Определение уровня гепсидина может стать полезным инструментом для дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА, а также позволит выявлять дефицит железа у пациентов с АХЗ. Это может стать ключевым моментом при выборе терапии для этих пациентов.

Исследование выполнено в рамках темы № АААА-А19-119021190149-0.

ИЗМЕНЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ ТРОМБОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Середавкина Н.В., Чельдиева Ф.А., Шумилова А.А., Решетняк Т.М.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

При системной красной волчанке (СКВ) интерпретация локальных тестов, оценивающих свертывающую систему крови, затруднена по ряду причин. С-реактивный белок (СРБ) может связывать фосфолипиды, вследствие чего очень высокие уровни СРБ могут ассоциироваться с удлинением активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени. Высокий уровень фибриногена может укорачивать эти тесты и вести к гиперкоагуляции. Присутствие в плазме волчаночного антикоагулянта (ВА) приводит к удлинению АЧТВ *in vitro*, и несмотря на это клинически отмечаются тромбозы. Тест тромбодинамики (ТД) может быть использован для выявления протромботического состояния и оценки влияния активности и характера течения болезни на процесс гиперкоагуляции.

Цель: сравнить показатели ТД и коагулограммы у больных СКВ.

Материал и методы

Исследование ТД и коагулограммы было выполнено 45 больными СКВ и 12 здоровым лицам группы контроля (К), сопоставимым по полу и возрасту. У 22 (49%) больных СКВ имелся антифосфолипидный синдром (АФС). Пациенты были разделены на 4 группы: 1-я группа – 9 больных СКВ с высокой активностью (SLEDAY>12); 2-я группа – 14 больных СКВ с низкой активностью (SLEDAY<6); 3-я группа – 12 больных СКВ+АФС с высокой активностью (SLEDAY>12) и высокопозитивными антифосфолипидными антителами (аФЛ); 4-я группа – 10 больных СКВ+АФС с низкой активностью (SLEDAY<6) и негативными аФЛ. Пациенты 1-й, 2-й групп и группы К не получали антикоагулянты (АК). В 3-й и 4-й группах все больные получали АК.

Результаты/обсуждение

Наиболее значимый показатель ТД – скорость образования тромботического сгустка – у пациентов 3-й и 4-й групп был ниже, чем у больных 1-й, 2-й групп и группы К: 44,2 [32,4; 50,1] и 46,3 [35,3; 48,7] против 51,1 [44,9; 51,9], 55,8 [53,8; 61,9] и 53,0 [50,8; 56,9] мкм/мин соответственно ($p<0,001$). Плотность сгустка была максимальной в 1-й группе и составляла 25563 усл. ед. Образование спонтанных сгустков было зарегистрировано только во 2-й группе. Среднее время образования – 24 мин. Остальные показатели ТД (размер сгустка через 30 мин, задержка роста) были сопоставимы в группах. Как и ожидалось, АЧТВ было выше в 3-й и 4-й группах, чем в 1-й и 2-й, и ассоциировалось с назначением антикоагулянтов: 32,1 [30,0; 40,1] и 40,2 [33,7; 55,7] против 27,0 [26,1; 28,8] и 27,9 [27,5; 28,5] с соответственно ($p<0,001$). Уровень фибриногена был самым высоким в группе СКВ с высокой активностью (4,62 [4,28; 5,25] г/л; $p<0,05$), что свидетельствует об активации системы гемостаза и обуславливает высокий риск тромбоза. Максимальное значение тромбинового времени (109,9 [96,7; 116,6] с) было зарегистрировано в 4-й группе у пациентов, получавших дабигатран, что отражает их высокую комплаентность. Повышение растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) встречалось у 91% больных СКВ и у 25% лиц группы К ($p=0,01$). Анализ результатов ТД показал, что в 3-й и 4-й группах гипокоагуляция выявлялась в 33% и 20% случаев соответственно. Частота нормокоагуляции и гиперкоагуляции в группах была сопоставимой. Состояние тромботической готовности было выявлено только в 3-й группе (22%).

Выводы/заключение

Повышение уровня фибриногена и РФМК ассоциируется с высокой активностью СКВ. По данным тромбодинамики, состояние тромботической готовности чаще встречается у больных с низкой активностью СКВ. Тест тромбодинамики – эффективный метод диагностики системы гемостаза и может применяться у больных СКВ и АФС.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ОСТЕОАРТРИТ И ЛЕПТИН: ВЗАИМОСВЯЗИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ

Стребкова Е.А., Алексеева Л.И.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

В патогенезе метаболического фенотипа остеоартрита (ОА) ключевую роль играют ожирение и метаболический

синдром (МС). Ожирение представляет собой процесс низкоуровневого воспаления, который связан с синтезом провоспалительных медиаторов (адипокинов). Лептин – адипокин, который участвует в патогенезе как ожирения, так и остеоартрита.

Цель: оценить взаимосвязь лептина с клиническими проявлениями ОА и различными компонентами МС на фоне терапии ожирения.

Материал и методы

В исследование включено 50 женщин в возрасте от 45 до 65 лет с ОА коленных суставов II–III стадии по Келлгрэну – Лоуренсу и ожирением (ИМТ>30 кг/м²). Средний возраст пациенток составил 56,5±5,9 года, средняя длительность заболевания – 7,4±3,9 года. В 62% случаев выявлялся МС. Больные были рандомизированы в 2 группы в зависимости от проводимой терапии ожирения. 1-я группа ($n=25$) принимала орлистат 120 мг 3 раза в сутки в сочетании с гипокалорийной диетой и выполнением физических упражнений в течение 6 мес. 2-я группа ($n=25$) находилась на немедикаментозной терапии ожирения (диета в сочетании с физическими упражнениями). Группы были сопоставимы по клиническим параметрам. Клиническое течение ОА оценивалось по индексу WOMAC и визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Определялись антропометрические данные (рост, вес). Всем пациентам исходно и через 6 мес. проводилось лабораторное обследование: биохимический анализ крови и уровень лептина методом ПЦР в периферической крови.

Результаты/обсуждение

Высокие показатели лептина ($p=0,001$) определялись у пациентов с наличием более 3 компонентов МС. Корреляционный анализ показал прямые взаимосвязи высоких уровней лептина с выраженностью боли в коленных суставах по WOMAC ($r=0,36$; $p=0,02$) и ВАШ ($r=0,51$; $p=0,01$). Через 6 мес. медикаментозной терапии ожирения у больных 1-й группы достигнуто статистически значимое снижение массы тела на 10,1% ($p<0,05$), улучшены показатели индекса WOMAC: боль снизилась на 52,5% ($p<0,05$), скованность – на 48% ($p<0,05$), функциональная недостаточность (ФН) – на 51,6% ($p<0,05$). У пациентов 2-й группы масса тела снизилась статистически не значимо на 0,8% ($p>0,05$), отмечено ухудшение показателей клинических проявлений ОА по WOMAC по сравнению с 1-й группой ($p<0,05$). В 1-й группе у 24% пациентов на фоне статистически значимого снижения массы тела отмечено снижение количества компонентов МС. Во 2-й группе у 12% пациентов зарегистрировано повышение компонентов МС. У пациентов 1-й группы на фоне статистически значимого снижения массы тела отмечено снижение уровня лептина ($p=0,05$), в отличие от больных без потери веса на фоне проведенной немедикаментозной терапии ($p=0,64$). Мы обнаружили прямые корреляционные связи снижения уровня лептина и показателей индекса WOMAC (боль, скованность, ФН, суммарный WOMAC) ($r=0,5$, $p=0,01$; $r=0,4$, $p=0,04$; $r=0,4$, $p=0,03$ и $r=0,5$, $p=0,01$ соответственно). У пациентов со снижением количества компонентов МС обнаружены статистически значимо более низкие показатели лептина ($p=0,01$).

Выводы/заключение

Лептин является предиктором более тяжелого течения метаболического фенотипа ОА. Высокие уровни лептина наблюдались при большем количестве компонентов МС и ассоциировались с выраженностью боли в коленных суставах. На фоне статистически значимого

снижения массы тела мы наблюдали снижение уровня лептина, снижение числа компонентов МС, улучшение клинических проявлений ОА. Таким образом, терапия ожирения у пациентов с метаболическим фенотипом ОА и другие интервенции, направленные на снижение уровня лептина, могут способствовать уменьшению прогрессирования ОА коленных суставов.

ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ БОЛЕЗНЯМИ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ И ОХВАТА ДИСПАНСЕРНЫМ НАБЛЮДЕНИЕМ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ТУЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ И РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Сороцкая В.Н.¹, Вайсман Д.Ш.², Плахова А.О.¹, Халмурадова Б.Б.¹

¹ФГБОУ ВО ТулГУ (Тула);

²ФГБУ ЦНИИОИЗ Минздрава России (Москва)

Введение/цель

Болезни костно-мышечной системы (БКМС) – это группа заболеваний из XII класса по МКБ-10, поражающая кости, суставы, мышцы и соединительную ткань.

Материал и методы

Для исследования были использованы сборники Министерства здравоохранения Российской Федерации «Заболеваемость населения России» за 2010–2019 гг., а также формы федерального статистического наблюдения № 12 за 2016–2019 гг. Производились расчеты показателей динамического ряда.

Результаты/обсуждение

Анализ показал, что общая заболеваемость взрослого населения Тульской области БКМС снизилась с 16503,6 в 2010 г. до 14854,2 на 100 тыс. населения в 2019 г. (темп убыли – 10,0%), в то время как общая заболеваемость взрослого населения Российской Федерации БКМС увеличилась с 13653,7 в 2010 г. до 14696,8 на 100 тыс. населения в 2019 г. (темп прироста – 7,3%). Первичная заболеваемость взрослого населения Тульской области БКМС снизилась с 2970,0 в 2010 г. до 2797,5 на 100 тыс. населения в 2019 г. (темп убыли – 5,8%), первичная заболеваемость взрослого населения Российской Федерации БКМС также снизилась с 3176,4 в 2010 г. до 2917,4 на 100 тыс. населения в 2019 г. (темп убыли – 8,2%). Удельный вес пациентов с БКМС, взятых под диспансерное наблюдение, в Тульской области возрос с 36,0% в 2016 г. до 40,5% в 2019 г. (темп прироста – 12,5%), в Российской Федерации – возрос с 33,3% в 2016 г. до 36,7% в 2019 г. (темп прироста – 10,1%).

Выводы/заключение

Таким образом, в Тульской области показатели и общей, и первичной заболеваемости взрослого населения БКМС имеют тенденцию к снижению (темпы убыли составили 10,0% и 5,8% соответственно). Показатель общей заболеваемости взрослого населения Российской Федерации БКМС увеличился (темп прироста – 7,3%), а показатель первичной заболеваемости взрослого населения Российской Федерации БКМС снизился (темп убыли – 8,2%). Доля пациентов из взрослого населения, страдающих БКМС и взятых под диспансерное наблюдение, увеличилась как в Тульской области, так и в Российской Федерации (темпы прироста – 12,5% и 10,1% соответственно), что свидетельствует об увеличении охвата пациентов с этой патологией диспансерным наблюдением.

ОСТЕОАРТРИТ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: ЕСТЬ ЛИ ВЗАИМОСВЯЗЬ?

Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г., Стребкова Е.А., Тельшев К.А., Шарапова Е.П., Аникин С.Г., Кудинский Д.М., Алексеева Л.И., Лиля А.М.
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Цель: оценить взаимосвязь артериальной гипертензии (АГ) с течением остеоартрита (ОА) коленных суставов.

Материал и методы

В проспективное исследование включено 109 женщин в возрасте 38–75 лет с достоверным диагнозом ОА (согласно критериям ACR) коленных суставов I–III стадии (по Келлгрэну – Лоуренсу), подписавших информированное согласие. Средний возраст пациенток составил 59,3±8,7 года (от 38 до 74 лет), длительность заболевания – 7 (4–12) лет. Средние значения индекса массы тела (ИМТ) соответствовали ожирению (30,9±5,4 кг/м²), объем талии (ОТ) – 94,4±11,7 см. На каждую больную заполнялась индивидуальная карта, включающая в себя антропометрические показатели, данные анамнеза и клинического осмотра, оценку боли в коленных суставах по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), значения индексов WOMAC, KOOS и DN4, сопутствующие заболевания. Всем пациенткам проводились стандартная рентгенография коленных суставов, лабораторное обследование.

Результаты/обсуждение

Артериальная гипертензия диагностирована у 69,7 % пациенток с ОА. По наличию или отсутствию АГ пациенты были распределены в 2 группы. Больные с АГ были старше, имели большие ИМТ и ОТ, большую длительность менопаузы и статистически значимо более раннее ее наступление ($p < 0,05$). При АГ было отмечено более тяжелое течение ОА: выше значения боли по ВАШ, суммарного WOMAC и всех его составляющих, DN4, хуже показатели суммарного KOOS ($p < 0,05$). При рентгенологическом обследовании регистрировалась тенденция к статистически значимому большему сужению медиальной суставной щели ($p = 0,07$), при лабораторном обследовании – большие значения С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ), ИЛ-6 и лептина ($p < 0,05$). В корреляционном анализе по Спирмену подтверждены положительные ассоциации ($p < 0,05$) между АГ и более тяжелым, длительным течением ОА ($r = -0,39$; $p < 0,01$). Так, у пациентов с АГ отмечаются более высокие значения боли по ВАШ ($r = 0,31$; $p < 0,01$), суммарного WOMAC ($r = 0,31$; $p < 0,01$) и всех его составляющих (боль ($r = 0,33$; $p < 0,01$), функциональная недостаточность ($r = 0,3$; $p < 0,01$) и скованность ($r = 0,24$; $p < 0,01$), DN4 ($r = 0,24$; $p = 0,01$)), более низкие показатели суммарного KOOS ($r = -0,42$; $p < 0,01$) и общей оценки состояния здоровья ($r = 0,23$; $p = 0,02$), чаще определяются более продвинутой стадией ОА ($r = 0,24$; $p = 0,03$) и синовит ($r = 0,23$; $p = 0,01$). Кроме того, выявлены позитивные взаимосвязи с СРБ ($r = 0,31$; $p < 0,01$), ИЛ-6 ($r = 0,3$; $p = 0,03$), СОЭ ($r = 0,3$; $p = 0,02$). При рассмотрении традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) подтверждены положительные взаимосвязи между АГ и возрастом ($r = 0,39$; $p < 0,01$), длительностью менопаузы ($r = 0,39$; $p < 0,01$), ОТ ($r = 0,37$; $p < 0,01$), лептином ($r = 0,35$; $p = 0,01$), наличием гипертриглицеридемии ($r = 0,35$; $p = 0,01$) и сердечно-сосудистыми рисками по SCORE ($r = 0,26$; $p = 0,02$).

Выводы/заключение

Таким образом, нами было выявлено, что на АГ у пациентов с ОА коленных суставов влияет множество переменных, связанных как с традиционными факторами ССЗ,

так и с самим ОА. При этом выявленные корреляции примерно равнозначны по силе. Полученные результаты требуют дальнейшего изучения, и, возможно, профилактические мероприятия, направленные на снижение традиционных факторов риска болезней системы кровообращения, или коррекция имеющихся ССЗ будут способствовать более благоприятному течению ОА.

ОСТЕОАРТРИТ И ГИПЕРУРИКЕМИЯ: ЕСТЬ ЛИ ВЗАИМОСВЯЗЬ?

Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г., Стребкова Е.А., Шарипова Е.П., Тельшев К.А., Аникин С.Г., Бибулатова Ф.Х., Алексеева Л.И., Лиля А.М.
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Цель: оценить взаимосвязь гиперурикемии (ГУ) с течением остеоартрита (ОА) коленных суставов и компонентами метаболического синдрома (МС).

Материал и методы

В проспективное исследование включено 107 женщин в возрасте 40–75 лет с достоверным диагнозом ОА (согласно критериям ACR) коленных суставов I–III стадии (по Келлгрэну – Лоуренсу), подписавших информированное согласие. Средний возраст пациенток составил $59,1 \pm 8,9$ года (от 38 до 74 лет), длительность заболевания – 9 (4–12) лет. Средние значения индекса массы тела (ИМТ) соответствовали ожирению ($30,6 \pm 5,7$ кг/м²), объем талии (ОТ) – $93,9 \pm 12,1$ см. На каждого больного заполнялась индивидуальная карта, включающая в себя антропометрические показатели, данные анамнеза и клинического осмотра, оценку боли в коленных суставах по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), сопутствующие заболевания. Всем пациенткам проводились стандартная рентгенография коленных суставов, денситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра, лабораторное обследование.

Результаты/обсуждение

Гиперурикемия диагностирована у 26,2% пациентов. Пациенты с ГУ имели большие ИМТ и ОТ ($p < 0,05$), при рентгенологическом обследовании у них были выявлены статистически значимо большие размеры остеофитов ($p = 0,02$) и меньшие размеры медиальной щели коленного сустава ($p = 0,02$), при этом пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту и длительности ОА. По данным денситометрии, при наличии ГУ отмечались статистически значимо более высокие значения минеральной плотности кости (МПК) в поясничном отделе позвоночника (L_1-L_4) и в бедре в целом ($p < 0,05$). Метаболический синдром (МС) почти в 2 раза чаще диагностировался при ГУ (83,3% против 49,2%; ОР=1,71; 95% ДИ: 1,21–2,36). При лабораторном исследовании у пациентов с ГУ регистрировались более высокие концентрации С-реактивного белка (СРБ), олигомерного матриксного белка хряща (СОМР), лептина, триглицеридов (ТГ), креатинина, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ). Анализ корреляций по Спирмену подтвердил корреляции между ГУ и ИМТ ($r = 0,22$; $p = 0,03$), ОТ ($r = 0,26$; $p = 0,02$), МС ($r = 0,29$; $p = 0,01$) и ишемической болезнью сердца ($r = 0,21$; $p = 0,04$). Кроме того, выявлена взаимосвязь ГУ с рентгенологической стадией ОА коленных суставов ($r = 0,34$; $p = 0,02$), размерами медиальных остеофитов в области бедренной кости (мм) ($r = 0,37$; $p = 0,01$) и медиальной щелью

коленного сустава (мм) ($r = -0,27$; $p = 0,01$), МПК в L_1-L_4 ($r = 0,37$; $p = 0,03$) и в бедре в целом ($r = 0,37$; $p = 0,04$). Отмечены также статистически значимые позитивные ассоциации со следующими лабораторными показателями: СРБ ($r = 0,27$; $p = 0,007$), СОМР ($r = 0,25$; $p = 0,05$), лептин ($r = 0,29$; $p = 0,03$), креатинин ($r = 0,45$; $p < 0,0001$), ТГ ($r = 0,44$; $p = 0,0001$), АЛТ ($r = 0,32$; $p = 0,002$), АСТ ($r = 0,25$; $p = 0,02$).

Выводы/заключение

Гиперурикемия, возможно, является усугубляющим предиктором не только таких ассоциированных с МС заболеваний, как ожирение, дислипидемия, но и ОА. Так, при высоких значениях мочевой кислоты отмечаются более продвинутые рентгенологические стадии ОА, высокие значения МПК осевого скелета и повышенные значения СРБ и СОМР. В связи с этим лечебные интервенции ОА у пациентов с ГУ должны быть направлены также и на снижение концентрации мочевой кислоты, что, возможно, обеспечит замедление прогрессирования заболевания.

ОПЫТ ПРЕПОДАВАНИЯ РЕВМАТОЛОГИИ У СТУДЕНТОВ СТАРШИХ КУРСОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

Теплякова О.В., Сарапулова А.В.

ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (Екатеринбург)

Введение/цель

В условиях пандемии COVID-19 необходимо было найти альтернативные методы, позволяющие с наименьшими потерями перевести очное обучение в цифровую образовательную среду. Ревматология является разделом медицины, в котором ведущее значение приобретает сбор анамнеза, осмотр пациента и оценка данных дополнительного исследования, что может быть продемонстрировано в дистанционном формате.

Цель: представить опыт преподавания ревматологии студентам V–VI курсов лечебно-профилактического факультета (ЛПФ) в дистанционном формате.

Материал и методы

На занятия по модулю «ревматология» в рамках дисциплины «поликлиническая терапия» (V–VI курсы ЛПФ) приглашались пациенты, которым требовалась консультация специалиста-ревматолога. Ни преподаватель, ни студенты заранее не были знакомы с историей болезни. После получения информированного согласия преподаватель проводил специализированный амбулаторный прием, за которым студенты наблюдали дистанционно. После сбора анамнеза, осмотра пациента и ознакомления с медицинскими документами и преподаватель, и студенты оформляли заключение. Последние отсылали его преподавателю, что позволяло оценить их уровень знаний. Только после этого преподаватель беседовал с пациентом, объясняя диагноз и дальнейшую лечебно-диагностическую тактику. До и после окончания модуля проведено добровольное анонимное онлайн-анкетирование, в котором приняли участие соответственно 156 и 119 студентов одних и тех же академических групп. В представленных результатах различия $p < 0,05$ приняты за статистически значимые, статистически не значимые результаты указаны как «нз».

Результаты/обсуждение

Самооценка знаний по разным аспектам ревматологии проводилась по 5-балльной шкале до и после проведения цикла. Получены результаты по следующим

показателям: «вопросы протекции в ревматологии» – $2,73 \pm 1,17$ балла до и $3,79 \pm 1,06$ балла после обучения ($p < 0,005$); «остеоартрит» – $2,75 \pm 1,17$ и $3,22 \pm 1,05$ балла соответственно (нз); «заболевания околосуставных мягких тканей» – $2,46 \pm 1,18$ и $3,66 \pm 1,11$ балла соответственно ($p < 0,005$); «остеопороз» – $2,81 \pm 1,17$ и $3,76 \pm 1,21$ балла соответственно ($p < 0,005$); «подагра» – $3,08 \pm 1,19$ и $3,50 \pm 1,21$ балла соответственно (нз); «ревматоидный артрит» – $2,96 \pm 1,19$ и $3,35 \pm 1,18$ балла соответственно (нз); «анкилозирующий спондилоартрит» – $2,71 \pm 1,18$ и $2,87 \pm 1,27$ балла соответственно (нз); «диффузные болезни соединительной ткани» – $2,76 \pm 1,16$ и $2,50 \pm 1,26$ балла соответственно (нз); «системные васкулиты» – $2,44 \pm 1,23$ и $3,43 \pm 1,38$ балла соответственно ($p < 0,005$); «психосоматическая патология и фибромиалгия» – $2,15 \pm 1,33$ и $3,78 \pm 1,06$ балла соответственно ($p < 0,005$). До начала занятий на интерес к ревматологии указали только 21,2% учащихся. После проведенного цикла 29,4% студентов отметили, что ранее они считали, что разбираются в ревматологии гораздо лучше, чем оказалось на самом деле; для 79,8% студентов цикл оказался очень полезным для приобретения новых знаний и умений; 60,5% учащихся было полезно посмотреть на коммуникативные навыки преподавателя; 66,4% впервые увидели пациентов с рядом заболеваний; 32,8% очень заинтересовала ревматология; 42,0% стали понимать, что такое клиническое мышление. Удовлетворенность такой формой образования оказалась равной $8,66 \pm 1,74$ балла (из 10 возможных). Представленные данные продемонстрировали возможность приобретения студентами новых знаний по наиболее значимым в общеврачебной практике ревматологическим заболеваниям даже в условиях дистанционного образования. Данный формат удовлетворил большую часть обучающихся и повлиял у трети студентов на возросший интерес к ревматологии.

Выводы/заключение

Несмотря на вынужденное дистанцирование студентов от пациентов, возможно разработать методику образования, позволяющую реализовать обучение по разделу ревматология.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ФИБРОМИАЛГИИ У ЖЕНЩИН

Теплякова О.В.

ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (Екатеринбург)

Введение/цель

Распространенность фибромиалгии (ФМ) составляет около 3,5–5% в популяции, однако на ревматологическом приеме доля пациентов, страдающих ФМ, может достигать 14%. Известно, что в патогенез ФМ вносят вклад сосудистые, нейрогуморальные и психологические факторы, значимость которых может варьировать в разных возрастных группах.

Цель: установить особенности клинической картины ФМ у женщин разных возрастных групп.

Материал и методы

В работу включены 128 женщин, страдающих ФМ, диагноз которой основывался на критериях ACR (2016), из них 47 женщин относились к группе молодого возраста (18–45 лет), 47 – к группе среднего возраста (46–59 лет), 34 – к группе пожилого и старческого возрастов (60 лет и старше). Опросник был расширен за счет сбора данных о выраженности боли (оценка по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в покое и при движениях), наличии соматических симптомов (критерии ACR, 2010),

назначенной ранее терапии. Кроме того, все пациентки заполняли госпитальную анкету тревоги и депрессии (HADS; максимум – 21 балл по каждой шкале).

Результаты/обсуждение

Для молодых пациенток с ФМ наиболее типичными признаками, значимо отличающими их от других групп, явились тревожность ($10,5 \pm 4,1$ балла), преобладание гастроинтестинальных симптомов (синдром раздраженного кишечника – 77,7%, тошнота – 44,4%, запоры – 46,7%), усталости – 86,7%, нервозности – 77,8%, головокружений – 60,0%. Также данная группа акцентировала внимание на наличии разнообразных высыпаний – 20,0%. Пациентки среднего возраста предъявляли преимущественно жалобы на общую дезадаптацию, что проявлялось самыми выраженными изменениями по шкалам когнитивных нарушений и отсутствия чувства отдыха после сна (соответственно $1,51 \pm 0,9$ и $2,26 \pm 0,9$ балла из максимальных 3 баллов). 57,8% отмечали наличие проблем с мышлением, 57,6% указали на наличие нарушений зрения. У больных в возрасте 60 лет и старше в клинической картине преобладал болевой синдром. Выраженность боли при движениях оказалась максимальной именно в данной группе ($60,0 \pm 21,3$ балла по ВАШ) так же, как и число зон тела, в которых пациентки чувствовали боль ($11,4 \pm 4,3$ из 19 возможных). Кроме того, в этой группе наиболее значимыми были тревожные и депрессивные нарушения (соответственно $10,4 \pm 4,4$ и $8,9 \pm 4,2$ балла по HADS), а также симптомы астенизации – мышечная слабость (в 76,7% случаев), бессонница (в 61,8%), нарушение общего здоровья ($63,5 \pm 20,3$ балла по ВАШ). При наблюдении пациенток в общеклинической сети еще до постановки диагноза ФМ женщинам среднего возраста по поводу предъявляемых ими жалоб достаточно часто назначали антидепрессанты (42,2%), а пожилым пациенткам – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (52,9%).

Нами установлено наличие определенных различий клинических проявлений ФМ у пациенток разных возрастных групп: у молодых на первый план выходят тревожные нарушения и жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта, в группе лиц среднего возраста – когнитивные проблемы, а среди больных пожилого возраста наиболее выражены болевой, тревожно-депрессивный и астенический синдромы.

Выводы/заключение

Клиническая картина ФМ может различаться в разных возрастных группах. К сожалению, данное заболевание плохо распознается у лиц пожилого возраста, свидетельством чему является частое назначение нецелевых препаратов – НПВП.

ПРОГРЕССИРУЮЩЕЕ ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Тремаскина П.О., Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В., Урумова М.М.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Раннее начало терапии псориатического артрита (ПсА) является фактором благоприятного прогноза течения заболевания, а также снижает риск инвалидизации пациентов.

Цель: представить клинический случай прогрессирующего естественного течения ПсА в отсутствие лечения в течение первых 4 лет заболевания.

Материал и методы

Большой Ф., 29 лет, страдает псориазом с 2011 года; дебют ПсА – с 2017 года, с дактилитов стоп. В 2019 г. присоединились боли воспалительного ритма в шейном отделе позвоночника. Пациент не обращался к врачам, а также не получал терапию в течение первых 4 лет заболевания. Впервые консультирован ревматологом в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в январе 2021 г. с жалобами на боли и ограничение движений в шейном отделе позвоночника, плечевых суставах, боли в мелких суставах кистей и стоп. В анализах крови: скорость оседания эритроцитов – 56 мм/ч, С-реактивный белок – 28,9 мг/л. МРТ: активный двусторонний сакроилеит; рентгенологическая картина сакроилеита 3-й степени с двух сторон. При осмотре выявлены распространенный псориаз кожи (BSA – 75%; PASI – 18), псориагическая ониходистрофия кистей и стоп, артриты с ограничением движений в плечевых суставах, деформация отдельных суставов кистей и стоп. Установлен диагноз псориагический спондилит; назначена терапия: аркоксиа 90 мг/сут., метотрексат (МТ) 15 мг/нед. подкожно (п/к), без значимого эффекта.

Результаты/обсуждение

В ходе госпитализации в апреле 2021 г. число болезненных суставов – 7, число припухших суставов – 3, хронические дактилиты пальцев стоп. При осмотре практически отсутствовало движение в шейном отделе позвоночника (ротация до 10°, расстояние «подбородок – грудина» – 6 см), экскурсия грудной клетки – 2 см. Обращала на себя внимание низкая оценка болевого синдрома пациентом (30 мм по визуально-аналоговой шкале), в связи с чем оценка по индексу DAPSA составила 17 баллов. Дополнительное обследование в стационаре выявило множественные эрозии кистей и стоп, анкилоз 5-го дистального межфалангового сустава левой кисти по данным рентгенографии, активный спондилит тел Th₄ и Th₃ позвонков на МРТ грудного отдела позвоночника. Учитывая высокую активность ПсА, тяжелые структурные изменения в суставах и позвоночнике, пациенту была инициирована терапия генно-инженерными биологическими препаратами – ингибитором ИЛ-17А.

Выводы/заключение

Данный клинический случай демонстрирует прогрессирующий характер течения ПсА в отсутствие своевременной диагностики заболевания и лечения. Внедрение принципов стратегии «*treat-to-target*» на ранней стадии ПсА является обоснованным и может приводить к снижению инвалидизации больных.

**ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОДХОДА
«ЛЕЧЕНИЕ ДО ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛИ»
У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАТИЧЕСКИМ
АРТРИТОМ В ДОЛГОСРОЧНОЙ
ПЕРСПЕКТИВЕ**

**Тремаскина П.О., Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В.,
Глухова С.И., Лиля А.М.**
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Ранее была доказана эффективность стратегии «*treat-to-target*» (Т2Т, лечение до достижения цели) при лечении псориагического артрита (ПсА) [1]. Оценка результатов лечения согласно концепции Т2Т в долгосрочной перспективе представлена в единичных исследованиях [2].

Цель: оценить активность ПсА у пациентов, лечившихся согласно стратегии Т2Т на ранней стадии заболевания.

Материал и методы

В исследование включено 37 пациентов с ПсА (19 женщин и 18 мужчин), удовлетворяющих критериям CASPAR (2006); средний возраст – 43,3±11,7 года, медиана (Ме) длительности ПсА – 72 [60; 90] мес., Ме наблюдения – 62 [51; 81] мес. Пациенты лечились на ранней стадии ПсА в течение 24 мес. согласно принципам стратегии Т2Т. После окончания наблюдения пациенты лечились «по требованию» в зависимости от активности заболевания в соответствии с клиническими рекомендациями. Оценивалась активность ПсА по индексу DAPSA (≤4 – ремиссия; ≤14 – низкая активность болезни (НАБ); ≤28 – умеренная активность (УАБ); >28 – высокая активность (ВАБ)) и достижению минимальной активности болезни (МАБ) на сроках 24 мес. и 5 лет наблюдения. Результаты представлены в виде: средние значения, дельта, медиана, верхний и нижний квартиль.

Результаты/обсуждение

В срок 24 мес. DAPSA-ремиссия наблюдалась у 20 из 37 (54%) пациентов, НАБ по DAPSA – у 5 (14%), УАБ по DAPSA – у 6 (16%), ВАБ по DAPSA – у 6 (16%), Ме DAPSA – 3,85 [0,67; 21,76]. Через 5 лет наблюдения DAPSA-ремиссия наблюдалась у 13 из 37 (35%) пациентов, НАБ по DAPSA – у 13 (35%), УАБ по DAPSA – у 5 (14%), ВАБ по DAPSA – у 6 (16%), Ме DAPSA – 7,67 [2,2; 14,5]. Из 20 пациентов, находившихся в состоянии ремиссии на сроке 24 мес., только 6 человек сохранили статус ремиссии к настоящему моменту (5 лет наблюдения).

Выводы/заключение

Лечение согласно стратегии показало свою эффективность в отношении активности ПсА. 70% больных спустя 5 лет лечения находятся в статусе ремиссии и низкой активности ПсА. Требуются дальнейшие исследования по оценке эффективности подхода Т2Т на большей когорте больных.

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА
ГЕМОМРАГИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА
И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ПЕРИОДЕ
РУБЦЕВАНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА
(КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)**

Филимонова О.Г.

ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России (Киров)

Введение/цель

Цель: описать клинический случай геморрагического васкулита (ГВ), ассоциированного с гепатитом В, у пациента с недавно перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) без Q.

Материал и методы

Пациент И., 59 лет, в конце апреля 2018 г. перенес мелкоочаговый ИМ переднеперегородочной, верхушечной области, во время госпитализации в кардиоцентр был обнаружен НВс антиген в крови. Консультирован инфекционистом, специфическая противовирусная терапия гепатита не показана. В начале июня 2018 г. появились высыпания на коже, припухали коленные суставы, беспокоили кратковременные боли в них, усилились отеки на ногах. Обратился к кардиологу, направлен на стационарное лечение в кардиологическое отделение в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН). Несмотря на активную диуретическую терапию в течение 10 дней, отеки сохранялись, высыпания стали обильнее, сливные, в крови появилась анемия (гемоглобин – 94–100 г/л), повышение трансаминаз в 2 раза. Пациент был направлен на консультацию к ревматологу.

Результаты/обсуждение

При объективном осмотре состояние средней тяжести. Кожные покровы и слизистые бледные. Дыхание в легких везикулярное, без хрипов. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пастозность голеней, отеки стоп. Живот мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный. Стул и диурез в норме. Локальный статус: геморрагические высыпания на голенях, местами сливные; на бедрах, ягодицах, боковых поверхностях живота — немногочисленные. Суставы безболезненны, движения в них в полном объеме. Отеки стоп. В общем анализе крови: гемоглобин — 108 г/л; эритроциты $3,64 \times 10^{12}$ /л; цветовой показатель — 0,9; ретикулоциты — 6%; лейкоциты, СОЭ — в пределах нормы. Биохимические показатели: снижение скорости клубочковой фильтрации до 60 мл/мин; креатинин — 115 мкмоль/л; сывороточное железо, общая железосвязывающая способность сыворотки — в пределах нормы. В анализе мочи по Нечипоренко лейкоциты в пределах нормы, эритроциты — 8000. Выставлен диагноз: Геморрагический васкулит на фоне активного вирусного гепатита В, смешанная форма (кожно-почечно-суставная), острое течение. Нефрит. Хроническая болезнь почек 2-й стадии. Анемия легкой степени тяжести в рамках васкулита. Лечение включало следующие направления: постельный режим; патогенетическая терапия ГВ: преднизолон 10 мг/сут.; симптоматическая терапия активного вирусного гепатита В, базисная терапия ИМ в периоде рубцевания. На фоне терапии состояние улучшилось, высыпания уменьшились, стали более бледными. Гемоглобин повысился до 111 г/л; эритроциты — $3,7 \times 10^{12}$ /л; цветовой показатель — 0,9. Биохимические показатели: креатинин — 88 мкмоль/л; аспаратаминотрансфераза — 48 Ед/л, аланинаминотрансфераза — 62 Ед/л. В анализе мочи по Нечипоренко лейкоциты в пределах нормы, эритроциты — 3500. Локально: единичные геморрагические высыпания на коже голеней в стадии разрешения, небольшая пастозность голеней. В связи с улучшением самочувствия выписан домой, даны рекомендации по дальнейшему ведению и наблюдению.

Выводы/заключение

Дебют ГВ в пожилом возрасте при наличии серьезной коморбидной патологии не всегда позволяет изначально поставить правильный диагноз. В нашем случае сочетание ГВ и вирусного гепатита В, а также начало васкулита в периоде рубцевания мелкоочагового ИМ вызвало трудности дифференциальной диагностики: клинические проявления ГВ были приняты за симптомы декомпенсации ХСН. В связи с этим терапия ХСН была неэффективна, прогрессировало поражение почек. Правильно поставленный диагноз позволил начать патогенетическую терапию и получить регресс клинических симптомов.

ПРИМЕНЕНИЕ УЗИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПОРАЖЕНИЯ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ БОЛЕЗНИ ШЕГРЕНА НА РОССИЙСКОЙ КОГОРТЕ ПАЦИЕНТОВ

Хван Ю.И., Торгашина А.В., Чальцев Б.Д., Сокол Е.В.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

В мировом научном сообществе давно идет дискуссия о роли УЗИ и УЗ-индексов оценки структуры слюнных желез при болезни/синдроме Шегрена. В международных критериях болезни Шегрена (ACR, 2012) из стоматологических обследований учитывается только биопсия малой

слюнной железы (МСЖ), а в критериях ACR/EULAR (2016) — кроме биопсии МСЖ, еще и нестимулированная сиалометрия.

Цель: сравнение диагностической значимости УЗИ с другими методами оценки слюнных желез (сиалография, стимулированная сиалометрия, биопсия МСЖ).

Материал и методы

С 2016 по 2020 г. мы обследовали 94 пациента (93 женщины, 1 мужчина), средний возраст которых составил $48,6 \pm 14,3$ года (от 18 до 78 лет), с впервые выявленной болезнью Шегрена, удовлетворяющей Российским критериям 2001 г. 86% пациентов удовлетворяли критериям ACR (2012), а 87% — критериям ACR/EULAR (2016). Всем проведено классическое обследование (стоматологическое, офтальмологическое, иммунологическое), а также УЗИ околоушных и поднижнечелюстных слюнных желез с использованием аппарата GE LOGIQ 9. УЗ-изображения оценивались, в соответствии с OMERACT SS Severity Scoring System (SGUS), от 0 до 3. Статистический анализ данных проводился при помощи программы Statistica 12 (StatSoft Inc, США). Для оценки корреляции использовался коэффициент Спирмена ($p < 0,05$).

Результаты/обсуждение

По результатам УЗИ слюнных желез у всех исследуемых определялась неоднородная структура разной степени выраженности — от рыхлой до диффузной — из-за наличия гипоехогенных образований, от единичных до множественных. У 4 пациентов из всей группы не было признаков паренхиматозного паротита (ПП) на сиалографии, однако на УЗИ слюнных желез выявлялось небольшое количество гипоехогенных образований (SGUS 2). У 5 пациентов с SGUS 0 определялась начальная стадия паренхиматозного паротита по данным сиалографии. Из всей группы SGUS 0 было у 8,5%, SGUS 1 — у 1%, SGUS 2 — у 21,2%, SGUS 3 — у 69,1% пациентов. Корреляция была рассчитана для каждого SGUS (0–3) с клиникой и классическими методами обследования слюнных желез. Выраженные изменения по УЗИ SGUS 3 коррелировали с рецидивирующими паротитами ($r=0,22$; $p=0,03$), увеличением слюнных желез ($r=0,23$; $p=0,02$) и ПП 3 ($r=0,23$; $p=0,02$). Гистологические изменения FS>1 коррелировали со всеми изменениями на УЗИ слюнных желез: SGUS 0 ($r=-0,24$; $p=0,01$), SGUS 1 ($r=0,41$; $p=0,00027$), SGUS 2 ($r=-0,21$; $p=0,03$), SGUS 3 ($r=0,40$; $p=0,00006$). Начальная стадия ПП коррелировала со SGUS 1 ($r=-0,28$; $p=0,005$) и SGUS 0 ($r=0,45$; $p=0,000004$). Стимулированная сиалометрия не коррелировала с УЗ-изменениями.

Выводы/заключение

Вероятно, в повседневной клинической практике УЗИ слюнных желез может применяться как дополнительный метод оценки поражения слюнных желез, учитывая доступность и малую инвазивность метода. Наиболее удобной системой оценки слюнных желез в настоящее время является OMERACT SS Severity Scoring System, однако нет точного индекса для полной дифференцировки поражения их при болезни Шегрена и лимфопролиферативных осложнениях.

ЗАВИСИМОСТЬ МЕСТНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО И КОЛЕННОГО СУСТАВОВ ОТ ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Храмов А.Э., Макаров М.А., Макаров С.А., Дубинин А.О.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Оперативное лечение больных с ревматоидным артритом (РА) связано с повышением риска осложнений. Это обусловлено наличием воспалительного процесса, множеством вариантов течения заболевания, сниженной физической активностью, тяжестью функциональных нарушений, длительной терапией глюкокортикоидами, болезнью-модифицирующими и генно-инженерными биологическими препаратами, остеопорозом, а также активностью основного заболевания.

Цель: провести сравнительный анализ влияния лечения РА на местные осложнения, такие как перипротезная инфекция, перипротезные переломы, осложнения со стороны раны, осложнения со стороны связочного аппарата, при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов у больных РА.

Материал и методы

Было проанализировано 1113 операций эндопротезирования крупных суставов пациентам с РА, которые были выполнены в период с 2002 по 2019 гг. Из них было проведено 649 эндопротезирований коленного сустава и 464 эндопротезирования тазобедренного сустава.

Результаты/обсуждение

У пациентов, принимавших метотрексат в средней дозе 12,5 мг/нед., частота возникновения местных осложнений составила 7,87%. У больных, получавших лефлуномид (араву), осложнения выявлены в 9,29% случаев. В группе пациентов, принимавших плаквенил или сульфасалазин, местные осложнения выявились в 7,73% случаев. Частота осложнений 7,01% была определена в группе пациентов, которые получали глюкокортикоиды в средней дозе 7,5 мг (в пересчете на преднизолон). 1,87% осложнений было отмечено у больных с терапией генно-инженерными биологическими препаратами. Наибольшая частота возникновения местных осложнений была выявлена у пациентов с РА, у которых лекарственная терапия отсутствовала (27,27%). При статистическом анализе полученных данных выявлено статистически значимое большее число осложнений в группе больных РА ($p < 0,005$). При анализе каждого вида осложнений также получены статистически значимые различия ($p < 0,005$).

Выводы/заключение

Риск возникновения местных осложнений был выше в 3 и более раза в группе пациентов с РА, у которых не было медикаментозного лечения. Из этого следует, что проведение эндопротезирования крупных суставов пациентам с РА без лекарственной терапии сопровождается высоким риском возникновения интра- и послеоперационных осложнений.

АУТОИММУННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ШЁГРЕНА, АССОЦИИРОВАННОЙ С АНТИЦЕНТРОМЕРНЫМИ АНТИТЕЛАМИ

Чальцев Б.Д.¹, Васильев В.И.², Пальшина С.Г.², Торгашина А.В.¹, Сокол Е.В.¹, Хван Ю.И.¹, Родионова Е.Б.³, Сафонова Т.Н.⁴, Некрасова Т.П.⁵

¹ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва);

²АО «Группа компаний «Медси» (Москва),

³ООО «Ревмоцентр» (Москва),

⁴ФГБНУ НИИГБ (Москва);

⁵ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва)

Введение/цель

Цель: определить частоту, спектр и тяжесть течения поражений печени у позитивных по антицентромерным антителам (АЦА) пациентов с болезнью Шёгрена (БШ).

Материал и методы

У 37 (31%) из 119 включенных в исследование АЦА-позитивных пациентов с БШ при обследовании выявлены признаки поражения печени; 3 из них были исключены из исследования (у 2 имелась желчнокаменная болезнь, у 1 – вирусный гепатит В). Признаки аутоиммунного поражения печени обнаружены у 34 (28,6%) больных, большинство из которых были серопозитивны по антителам к митохондриальным антигенам (АМА). Диагноз первичного билиарного холангита (ПБХ) и аутоиммунного гепатита (АИГ) устанавливался согласно рекомендациям Американской ассоциации по изучению заболеваний печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени. Причина холестаза у 5 (14,7%) пациентов осталась неуточненной.

Результаты/обсуждение

АМА обнаружены у 73,5% пациентов, повышение уровня IgM – у 57,6%. Клинически поражение печени в большинстве случаев характеризовалось бессимптомным медленно прогрессирующим течением, как правило, без выраженного нарастания симптомов в динамике. Признаки цирроза выявлены у 14,7% пациентов. На основании клинико-лабораторно-морфологических проявлений ПБХ диагностирован у 21 больного, у 4 из которых также имелся перекрестный синдром с АИГ. АМА-негативный ПБХ установлен у 3 пациентов, изолированный АИГ – у 1. В большинстве случаев определялась I гистологическая стадия ПБХ. При динамическом наблюдении, медиана которого составила 7 лет (минимум – 2 года, максимум – 15 лет), у 7 пациентов с I стадией ПБХ и у 7 АМА-позитивных больных без функциональных нарушений печени в течение всего периода наблюдения клинического и лабораторно-инструментального прогрессирования поражения печени не отмечено. В связи с этим сделано предположение о том, что у данных пациентов имеется эпителиит билиарных протоков как проявление железистых поражений при БШ, а не истинный ПБХ.

Выводы/заключение

Аутоиммунные поражения печени выявляются у 28,6% АЦА-позитивных пациентов с БШ, у большинства из них с одинаковой частотой (41,2%) развиваются эпителиит билиарных протоков в рамках БШ либо сочетание БШ с ПБХ, реже диагностируется перекрестный синдром ПБХ/АИГ. ПБХ/эпителиит билиарных протоков в рамках БШ у АЦА-позитивных пациентов в большинстве случаев характеризуется медленно прогрессирующим бессимптомным течением и редко приводит к развитию цирроза печени.

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ЭРОЗИЯМИ СУСТАВОВ ПРИ ПСОРИАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ: ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ПСОРИАЗА, ПСОРИАЗ НОГТЕЙ И АКТИВНОСТЬ СУСТАВНОГО ПРОЦЕССА

Чамурлиева М.Н.¹, Логинова Е.Ю.¹, Коротаева Т.В.¹, Корсакова Ю.Л.¹, Губарь Е.Е.¹, Глухова С.И.¹, Лапа А.М.¹, Насонов Е.Л.¹, Кузнецова Н.А.², Патрикеева И.М.³

¹ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва);

²ГАОУ СО «ГКБ № 40» (Екатеринбург);

³ГБУЗ ТО «ОКБ № 1» (Тюмень)

Введение/цель

Псориатический артрит (ПсА) – гетерогенное по своей клинической картине и течению заболевание; у многих пациентов возможно развитие деструкции суставов.

Выявлено, что псориаз предшествует развитию артрита в среднем на 7 лет. Теория транзитного перехода от псориаза к ПсА была предложена недавно, однако связь между тяжестью кожного процесса и активностью заболевания суставов до сих пор неясна.

Цель: оценить связь между суставными эрозиями, длительностью течения псориаза, тяжестью заболевания суставов и ногтей у пациентов с псориазом на основе данных клинической практики (российский регистр ПсА).

Материал и методы

Исследование было включено 737 пациентов (350 мужчин, 387 женщин) с ПсА, подтвержденным по критериям CASPAR. Средний возраст пациентов составил $47,4 \pm 12,7$ года, продолжительность ПсА – 55 [17; 120] мес., продолжительность псориаза – 165 [74,5; 292] мес. Все пациенты прошли стандартное клиническое обследование: подсчет числа болезненных суставов (ЧБС)/68; подсчет числа припухших суставов (ЧПС)/66; С-реактивный белок (СРБ) (мг/л); DAPSA; дактилит; энтезит по LEI + плантарная фасция (ПФ); HAQ-DI. Среднее значение DAPSA – 23,3 [14; 36,9] мес., HAQ-DI – 0,98 [0,5; 1,38], СРБ – 7,4 [2,1; 18] мг/л. Площадь поражения кожи при псориазе оценивалась индексом BSA ($\leq 10\%$ – легкая степень поражения; $> 10\%$ – от умеренной до тяжелой), оценивалось наличие/отсутствие псориаза ногтей. Рентгенограмма кистей и стоп была выполнена у 622 из 737 пациентов. Однофакторная модель логистической регрессии использовалась для определения группы характеристик, связанных с достижением MDA, Me [Q25; Q75], Min–Max, %, t-test, Пирсон- χ^2 , тесты Манна – Уитни, отношение шансов с 95%-м доверительным интервалом. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты/обсуждение

Псориаз предшествует ПсА в среднем на 9,2 года. BSA $\leq 10\%$ был обнаружен у 615 из 672 пациентов (91,5%), BSA $> 10\%$ – у 57 из 672 пациентов (8,5%). Псориаз ногтей – у 230 из 737 пациентов (31,2%). Эрозии обнаружены у 237 из 622 пациентов (38,1%). Среди этих пациентов псориаз ногтей наблюдался у 67 из 237 пациентов (28,3%). Энтезиты обнаружены у 236 из 737 пациентов (42,1%), дактилиты – у 197 из 731 (27%), аксиальный ПсА – у 315 из 731 (43,1%). Эрозии в значительной степени связаны с продолжительностью псориаза более 5 лет, тяжестью псориаза кожи и ногтей, высокой активностью ПсА (DAPSA) и продолжительностью ПсА > 36 мес.

Выводы/заключение

В нашей когорте у большинства пациентов с ПсА была легкая форма псориаза, предшествовавшая ПсА в среднем на 9,2 года. Эрозии суставов были обнаружены у 30% пациентов с ПсА, что связано с длительностью псориаза, тяжестью заболевания кожи и ногтей, а также с активностью ПсА. Ранняя диагностика и терапевтическое вмешательство в рамках «окна возможностей» очень важны для улучшения результатов и предотвращения структурных повреждений при ПсА.

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЕ АНТИТЕЛА И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ И СИСТЕМОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

Чельдиева Ф.А., Решетняк Т.М., Шумилова А.А., Лила А.М.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Гематологические нарушения (лейкопения, лимфоцитопения, тромбоцитопения (ТЦП), Кумбс-позитивная анемия) входят в классификационные критерии системной

красной волчанки (СКВ). ТЦП является парадоксальным проявлением антифосфолипидного синдрома (АФС) и может предшествовать развитию тромбозов. Другие гематологические нарушения, такие как лейкопения и аутоиммунная гемолитическая анемия (АГА), при АФС изучены в меньшей степени.

Цель: оценить взаимосвязь между лейкопенией, ТЦП, АГА и антифосфолипидными антителами (аФЛ): IgG-/IgM-антителами к кардиолипину (аКЛ), IgG-/IgM-антителами к $\beta 2$ -гликопротеину 1 ($\alpha 2$ ГП1) у пациентов с АФС и СКВ.

Материал и методы

В исследование были включены 182 пациента (141 (77%) женщина и 41 (23%) мужчина); из них 59 (32%) – с первичным АФС (пАФС), 67 (37%) – с СКВ в сочетании с АФС, 55 (30%) – с СКВ. Средний возраст пациентов составил $37,1 \pm 11,2$ года. Всем пациентам выполняли общий анализ крови, анализы на IgG/IgM-аКЛ и IgG/IgM- $\alpha 2$ ГП1. Прямая проба Кумбса была проведена у 67 пациентов. При положительной пробе Кумбса или отсутствии данных о пробе Кумбса, но при нормальном уровне гемоглобина показатели не считались проявлением АГА. Статистический анализ результатов исследований проводился с использованием пакета статистического анализа данных Statistica 12 (StatSoft Inc., США). Качественные показатели в 2 несвязанных группах сравнивались в таблице сопряженности 2×2 с помощью теста χ^2 .

Результаты/обсуждение

Повышение IgG/IgM-аКЛ регистрировалось соответственно у 88 (48%)/31 (17%), IgG/IgM- $\alpha 2$ ГП1 – у 92 (51%)/35 (19%) из 182 пациентов. Лейкопения выявлялась у 23 (13%) из 182 обследованных больных. Она регистрировалась у 7 (8%) из 88 пациентов с IgG-аКЛ и у 16 (17%) из 94 пациентов без IgG-аКЛ ($c^2=3,38$; $p=0,07$), у 7 (8%) из 92 IgG- $\alpha 2$ ГП1-позитивных пациентов и у 16 (18%) из 90 IgG- $\alpha 2$ ГП1-негативных пациентов ($c^2=4,26$; $p=0,04$). Лейкопения не отмечалась ни у одного из 31 пациента с IgM-аКЛ и выявлялась у 23 (15%) из 151 пациента без IgM-аКЛ ($p=0,03$). Снижение лейкоцитов было отмечено у 3 (9%) из 35 пациентов с IgM- $\alpha 2$ ГП1 и у 20 (14%) из 147 пациентов без них ($p=0,5$). ТЦП регистрировалась у 20 (11%) из 182 пациентов, включенных в исследование, и выявлялась у 13 (15%) из 88 IgG-аКЛ-позитивных пациентов и у 7 (7%) из 94 IgG-аКЛ-негативных пациентов ($c^2=2,49$; $p=0,15$), у 6 (19%) из 31 пациента с IgM-аКЛ и у 14 (9%) из 151 пациента без IgM-аКЛ ($p=0,1$). ТЦП была выявлена у 13 (15%) из 92 пациентов с IgG- $\alpha 2$ ГП1 и у 7 (8%) из 90 пациентов без IgG- $\alpha 2$ ГП1 ($c^2=1,88$; $p=0,2$), у 9 (26%) из 35 IgM- $\alpha 2$ ГП1-позитивных пациентов и у 11 (7%) из 147 IgM- $\alpha 2$ ГП1-негативных пациентов ($p=0,004$). В группе с пАФС у пациентов с IgM- $\alpha 2$ ГП1 статистически значимо чаще выявлялась ТЦП ($p=0,003$). АГА выявлялась у 24 (16%) из 147 пациентов. Она определялась у 10 (14%) из 71 пациента с IgG-аКЛ и у 14 (22,5%) из 62 пациентов без IgG-аКЛ ($c^2=1,62$; $p=0,2$), у 1 (4%) из 24 пациентов с IgM-аКЛ и у 23 (19%) из 123 пациентов без IgM-аКЛ ($p=0,1$). АГА отмечалась у 11 из 72 пациентов с IgG- $\alpha 2$ ГП1 и у 13 из 65 пациентов без них ($p=0,5$), у 3 из 27 IgM- $\alpha 2$ ГП1-позитивных пациентов и у 21 из 120 IgM- $\alpha 2$ ГП1-негативных пациентов ($p=0,56$).

Выводы/заключение

Данное исследование выявило взаимосвязь тромбоцитопении с IgM- $\alpha 2$ ГП1. Тромбоцитопения статистически значимо чаще регистрировалась у пациентов с пАФС

и IgM- α 2ГП1. Лейкопения и аутоиммунная гемолитическая анемия не ассоциировались с наличием антифосфолипидных антител. Лейкопении ассоциировалась с негативными значениями IgG- α 2ГП1 и IgM-аКЛ.

ЕСТЬ ЛИ ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ УРОВНЕМ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-3 И ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛИТЕ?

Черкасова М.В., Сахарова К.В., Эрдес Ш.Ф.
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Одним из ключевых медиаторов суставной деструкции в настоящее время считается матриксная металлопротеиназа-3 (ММР3), которая находится в синовиальных тканях в виде профермента и активируется под влиянием плазмينا. Ранее было показано, что активность анкилозирующего спондилита (АС) коррелирует с уровнем ММР3 и может являться показателем ответа на терапию. Также было показано, что ММР3 является независимым предиктором прогрессирования структурных повреждений у пациентов с анкилозирующим спондилитом. Однако результаты по изучению ММР3 неоднородны и требуют дальнейшего исследования.

Цель: изучить взаимосвязь уровня ММР3 при АС с показателями активности заболевания.

Материал и методы

72 пациента с АС (по данным mNYC, 1984) (37 мужчин, 35 женщин) были последовательно госпитализированы в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с февраля по ноябрь 2020 г. HLA-B27 имели 86,1% из них. Средний возраст пациентов составил $39,5 \pm 13,3$ года, возраст начала заболевания — $23,8 \pm 10,8$ года. Лабораторные показатели (Me [25-й; 75-й процентили]): С-реактивный белок (СРБ) — 8 [3; 32] мг/л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 16 [7,5; 38,5] мм/ч. Обследования проводились согласно рекомендациям ASAS. В дополнение к стандартному обследованию у всех пациентов исследовали матриксную металлопротеиназу-3 методом иммуноферментного анализа, с помощью коммерческих наборов сывороток с использованием микропланшетного ридера Tecan Sunrise (Швейцария). Уровень сывороточного амилоидного белка А исследовали нефелометрическим методом с использованием коммерческих наборов реагентов.

Результаты/обсуждение

Медиана ММР3 у 72 пациентов составила 42 [18,2; 137,3] нг/мл. Сравнение средних значений уровня ММР3, СРБ, СОЭ у мужчин и женщин не выявило статистически значимых различий между ними. ММР3 фактически не коррелирует с BASDAI и ASDAS-СРБ ($r=0,08$ и $r=0,03$ соответственно) и слабо коррелирует с СОЭ и СРБ ($r=0,3$ и $r=0,48$). Проведена сравнительная характеристика показателей у пациентов с нормальным уровнем ММР3 и с повышенным уровнем. Пациенты с повышенным уровнем ММР3 (>50 нг/мл у мужчин и >30 нг/мл у женщин) имели более высокий уровень СРБ (25,4 [5,6; 42,7] мг/л — ММР3 выше нормы; 5,8 [2,7; 19,8] мг/л — ММР3 в пределах нормы; $p=0,01$) и СОЭ (22 [11; 59] мм/ч — ММР3 выше нормы; 11 [5; 23] мм/ч — ММР3 в пределах нормы; $p=0,003$), а периферический артрит (73% — ММР3 выше нормы; 48,5% — ММР3 в пределах нормы; $p=0,03$) и коксит (75,6% — ММР3 выше нормы; 62,8% — ММР3 в пределах нормы; $p=0,2$) выявлялись статистически значимо чаще у пациентов с повышенным уровнем ММР3, чем у пациентов с нормальными показателями ММР3.

Выводы/заключение

Уровень ММР3 слабо коррелировал с индексами активности АС, СОЭ и СРБ. Также отмечено, что ММР3 выше у пациентов с высокой лабораторной активностью, наличием периферического артрита и коксита, а у пациентов с нормальным показателем ММР3 преобладают энтезиты.

ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОДАГРОЙ НА ФОНЕ УРАТСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Чикина М.Н., Желябина О.В., Новикова А.М., Елисеев М.С.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Подагра может оказывать значительное влияние на качество жизни (КЖ) пациентов. Большое влияние как на тяжесть подагры, так и на физические и психические компоненты здоровья оказывает адекватная уратснижающая терапия, в частности достижение целевого уровня мочевой кислоты (МК).

Цель: оценка динамики показателей КЖ и возможности достижения целевого уровня МК у пациентов с подагрой, с неэффективностью и/или наличием противопоказаний к терапии аллопуринолом и получающих фебуксостат (Азурикс®).

Материал и методы

Данное исследование является проспективным, односторонним. 70 из 80 включенных в исследование пациентов с подагрой завершили его. Период наблюдения составил не менее 24 недель применения препаратов аллопуринол или фебуксостат (Азурикс®) в дозах, достаточных для достижения целевого уровня МК. Терапия проводилась согласно Национальным рекомендациям по лечению подагры. При инициации уратснижающей терапии назначался аллопуринол 100 мг в сутки с последующим титрованием дозы до достижения целевого уровня МК (<360 мкмоль/л), максимально — до 900 мг/сут. Пациентам с неэффективностью аллопуринола и/или при наличии связанных с ним неблагоприятных реакций (НР) назначался фебуксостат в дозе 80 мг/сут., при необходимости доза увеличивалась до 120 мг/сут. Все пациенты для профилактики приступов острого артрита получали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в низких дозах или колхицин в дозе 0,5 мг/сут., а при наличии противопоказаний к их применению — глюкокортикоиды (ГК) по 7,5 мг/сут. в пересчете на преднизолон. На первом и последнем визите заполнялся опросник SF-36 с целью оценки динамики показателей КЖ у пациентов, получавших фебуксостат.

Результаты/обсуждение

Через 6 мес. наблюдения из 80 пациентов уратснижающую терапию получали 70 (88%), из них целевого уровня МК достиг 51 из 70 (73%) пациентов. Титрование дозы аллопуринола в рамках исследования было выполнено у 26 пациентов, 14 (54%) из которых достигли целевого уровня МК. 32 пациента были переведены с терапии аллопуринолом на фебуксостат в связи с неэффективностью первого. Целевой уровень МК в данной группе был достигнут у 22 (69%) пациентов. 22 пациентам в связи с наличием НР в анамнезе была иницирована терапия фебуксостатом, который обеспечил достижение целевого уровня МК у 15 из 22 (68%) таких пациентов. Всем пациентам, включенным в исследование, назначалась профилактическая противовоспалительная терапия. НПВП принимали 13 (16%) пациентов, колхицин — 58 (73%), ГК — 9 (11%). У 39 (49%)

из них не отмечено ни одного приступа артрита. У пациентов, получавших фебуксостат и достигших целевого уровня МК, статистически значимо улучшились показатели КЖ по таким параметрам, как: ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья, жизненная активность и общее физическое благополучие, — в результате шестимесячного приема фебуксостата по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$ во всех случаях). У пациентов, не достигших целевого уровня МК при приеме фебуксостата, статистически значимо улучшились показатели: физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, и интенсивность боли ($p < 0,05$).

Выводы/заключение

У пациентов с наличием неэффективности или непереносимости аллопуринола прием фебуксостата позволяет достичь и удерживать целевой уровень МК, улучшать показатели КЖ и приверженность к терапии.

ВЛИЯНИЕ ДИАЦЕРЕИНА НА СОСТАВ ТЕЛА БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ ФЕНОТИПОМ ОСТЕОАРТРИТА КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

Широкова К.Ю., Носков С.М., Широкова Л.Ю., Евгеньева А.В.

Univercells SA

Введение/цель

Среди всех заболеваний опорно-двигательного аппарата остеоартрит (ОА) имеет самую высокую распространенность (15% жителей планеты), затрагивая значительную часть стареющего населения, по большей части женского. Около 60% пациентов с ОА коленных суставов (КС) страдают метаболическим фенотипом, при котором фиксируется коморбидность по ожирению, сахарному диабету (СД) 2-го типа и метаболическому синдрому. Фенотипирование ОА позволяет более индивидуально подходить к терапии. Отмечено, что диацереин снижает продукцию ИЛ-1 β , металлопротеиназ (коллагеназы и стромелизина) и угнетает высвобождение лизосомальных ферментов, таких как β -глокуронидаза, эластаза и миелопероксидаза, а также стимулирует синтез протеогликанов, гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты. Диацереин обладает и внесуставными эффектами. Обнаружено, что механизмы действия диацереина при ОА могут быть связаны с его воздействием на факторы транскрипции (белки семейства FoxO), на уровень высокочувствительного С-реактивного белка и адипонектина, на синтазу оксида азота и т. д.

Цель: оценка влияния терапии диацереином на состав тела у больных ОА КС, коморбидных по ожирению и СД 2-го типа.

Материал и методы

В исследование включено 104 больных ОА КС с ожирением (40 человек) и/или СД 2-го типа (64 человека), принимающих диацереин по 50 мг 2 раза в сутки в течение курса 3 месяца. Средний возраст пациентов составил $58,7 \pm 5,9$ года, женщин было 94,2%. Длительность заболевания остеоартритом составляла $8,7 \pm 4,1$ года, преобладали преимущественно II–III рентгенологические стадии по Келлгрэн – Лоуренсу. Состав тела определялся по данным биоимпедансометрии и включал следующие показатели: жировая масса (кг), общая жидкость (л), общая вода (л), внеклеточная жидкость (л), внутриклеточная жидкость (л), безжировая масса (кг), активная клеточная (мышечная) масса (кг). Статистическая обработка проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США); различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты/обсуждение

К окончанию однокурсового приема диацереина у больных ОА КС с ожирением масса жира в теле статистически значимо не изменялась ($-1,7\%$; $p=0,37$). Оставались неизменными такие параметры, как общая вода ($+6,0\%$; $p=0,11$), общая жидкость ($+4,9\%$; $p=0,11$) и внеклеточная жидкость ($+6,5\%$; $p=0,26$). Содержание внутриклеточной жидкости статистически значимо увеличилось на 1,0 кг ($+4,0\%$; $p=0,01$). Безжировая масса тела не изменялась ($+6,0\%$; $p=0,11$), а активная клеточная (мышечная) масса статистически значимо возросла на 2,15 кг ($+7,0\%$; $p=0,008$). У больных ОА КС, коморбидных по СД 2-го типа, масса жира, общей воды и общей жидкости в ходе терапии диацереином не изменялись. Была выявлена тенденция к возрастанию внутриклеточной жидкости ($+1,7\%$; $p=0,07$). Активная клеточная (мышечная) масса после применения диацереина у больных с СД 2-го типа также оставалась на изначальном уровне ($+1,6\%$; $p=0,14$).

Выводы/заключение

Таким образом, при ОА КС с коморбидным СД 2-го типа при приеме диацереина была выявлена лишь тенденция к возрастанию внутриклеточной жидкости. У больных ОА КС с сочетанным ожирением трехмесячный курс приема диацереина не влиял на содержание жировой массы, но приводил к увеличению содержания внутриклеточной жидкости, что проявлялось в возрастании активной клеточной (мышечной) массы. Этот факт, безусловно, является позитивным бонусом в внесуставных эффектах действия диацереина, что имеет положительное влияние на течение сопутствующей патологии в виде ожирения при метаболическом фенотипе ОА КС.

СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНЫЙ БОЛЕВОЙ СИНДРОМ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ В ОБЛАСТИ ШЕИ

Широкова Л.Ю., Мокроусова М.В., Горохова В.А., Политов Я.В.

ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (Ярославль)

Введение/цель

Боль в области спины и шеи скелетно-мышечной этиологии является одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью. Поражая преимущественно лиц молодого и трудоспособного возраста, приблизительно у одной трети пациентов неспецифическая цервикалгия может приобретать хронический характер и рецидивировать.

Цель: оценка динамики болевых параметров при комплексном лечении пациентов с обострением хронической цервикалгии скелетно-мышечного генеза (ХЦСМ).

Материал и методы

Нами пролечено и обследовано 38 пациентов (94,7% женщин и 5,3% мужчин) с ХЦСМ в возрасте $55,2 \pm 9,1$ года с длительностью болевого синдрома в области шеи $14,8 \pm 7,5$ года. Большинство больных имели дорсопатию шейного отдела позвоночника, часть — плечелопаточный периартрит. Всем пациентам проведено комплексное лечение, которое состояло из парентерального введения хондроитин сульфата по 400 мг в неделю (курсовая доза — 2,4 г) и ежедневных тридцатиминутных сеансов активного и/или пассивного миофасциального релиза. Пациенты осматривались до и через 3 и 6 месяцев от начала терапии. Оценивали уровень боли при движении и в покое по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), болезненность при пальпации паравертебральных точек и остистых отростков

позвонок, ранговый индекс боли по опроснику Мак-Гилла, общее состояние здоровья – по опроснику EuroQol-5D ВАШ «термометр» здоровья. Статистическая обработка проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) с использованием метода парных критериев Стьюдента или Вилкоксона; за статистически значимые события принимались значения $p < 0,05$.

Результаты/обсуждение

Через 3 месяца от начала терапии боль при движении по ВАШ снизилась на 57,6%, через 6 месяцев – на 73,7% ($p < 0,001$), причем в интервале от 3 до 6 месяцев произошел дальнейший регресс боли на 38,1% ($p = 0,00003$). Аналогичная динамика обнаружена и при оценке болей в области шеи в покое в ночное время суток. Через 3 месяца наблюдения данный показатель уменьшился на 71,7%, через 6 месяцев – на 83,3% ($p < 0,001$); снижение боли ночью между 3-м и 6-м месяцами составило 30,5% ($p = 0,002$). Пальпаторная болезненность паравертебральных точек стала менее ощутимой – на 67,5% и 77,5% ($p < 0,001$), остистых отростков позвонков – на 95% и 99,3% ($p = 0,0009$) через 3 и 6 месяцев наблюдения соответственно. Улучшение клинической картины по данным характеристикам в интервале 3–6 месяцев составило –30,7% и –86% соответственно ($p < 0,05$). Ранговый индекс боли по опроснику Мак-Гилла исходно соответствовал сильной боли, через 3 месяца терапии перешел в ранг слабой (–62,5%; $p < 0,001$), оставаясь на достигнутом уровне к 6-му месяцу наблюдения. Позитивная динамика по болевым характеристикам, вероятно, повлияла на улучшение общего состояния здоровья пациентов, которое через 3 месяца от начала лечения возросло на 43,5%, через 6 месяцев – на 52,3% ($p < 0,001$). Прирост этого показателя между 3-м и 6-м месяцами мониторинга был также статистически значимым (+6,1%; $p < 0,0002$).

Выводы/заключение

Комплексное лечение пациентов с ХЦСМ, включающее парентеральный прием гликозамингликанов в виде сульфатированного хондроитина и мышечно-энергетические технологии, статистически значимо уменьшает субъективные и объективные характеристики болевого синдрома скелетно-мышечного генеза в области шеи, позитивно влияет на качество жизни больных. При этом имеется положительный эффект последствия, сохраняющийся как минимум на протяжении 6 месяцев наблюдения.

ВИДЕОКАПИЛЛЯРОСКОПИЯ ОКОЛОНОГТЕВОГО ЛОЖА КАК МЕТОД ОЦЕНКИ СОСУДИСТЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ У ПАЦИЕНТОВ С АССОЦИИРОВАННОЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Юдкина Н.Н., Волков А.В.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва)

Введение/цель

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – это одно из основных проявлений поражения сосудов микроциркуляторного русла при системной склеродермии (ССД). Предполагается связь ЛАГ с феноменом Рейно (ФР)

и дигитальными ишемическими нарушениями. Принимая во внимание тяжесть течения ЛАГ при ССД и неутешительную выживаемость пациентов, выявление потенциальной взаимосвязи близких по патогенезу процессов может играть предикторную роль в ранней диагностике ЛАГ и дигитальной ишемии методом видеокапилляроскопии околоногтевого ложа.

Материал и методы

В исследование включено 116 пациентов с ССД (51 больной с ЛАГ (ССД-ЛАГ) и 65 – без ЛАГ). ФР отмечался в 100% случаев в обеих группах. Все пациенты удовлетворяли критериям ССД, разработанным ACR-EULAR в 2013 г. Диагноз ЛАГ верифицирован путем проведения катетеризации правых отделов сердца. Пациентам обеих групп в 100% случаев проведена видеокапилляроскопия околоногтевого ложа. Оценивалось наличие изменений капилляров на 2–5 пальцах обеих кистей. Нормальный капилляроскопический паттерн характеризовался наличием на 1 мм 7–11 капилляров в форме спилюк. Патологические паттерны характеризовались морфологическими и структурными изменениями, такими как расширенные и гигантские капилляры, геморрагии, аваскулярные поля, не-оангиогенез. Паттерн капилляроскопии (нормальный/ранний/активный/поздний) был определен качественно. Снижение плотности капилляров, расширенные, гигантские или разветвленные капилляры, микрогеморрагии были оценены полуквантитативно.

Результаты/обсуждение

При анализе типов изменений капилляроскопической картины в обеих группах преобладали ранний и поздний склеродермический паттерны, однако статистически значимых различий в изучаемых группах не отмечено. У 51 пациента с ССД-ЛАГ выявлены типичные изменения, характерные для ССД. У 3 больных с ССД без ЛАГ изменения расценивались как неспецифические, у 1 пациента выявлены признаки ФР. Ранний склеродермический паттерн диагностирован у 17 больных ССД-ЛАГ и у 16 пациентов с ССД без ЛАГ. Активный склеродермический тип выявлен у 14 больных ССД-ЛАГ и у 8 пациентов с ССД без ЛАГ. Поздний склеродермический паттерн диагностирован у 30 больных ССД-ЛАГ и у 27 пациентов с ССД без ЛАГ. Наряду с ФР с одинаковой частотой отмечалось развитие дигитальных язв (у 25 больных ССД-ЛАГ и у 32 больных ССД без ЛАГ). Также оказалось схожим время до их появления от первого симптома ССД (56 [16; 84] и 44 [23; 72] мес. соответственно). Тяжелые проявления дигитальной ишемии отмечались редко и с одинаковой частотой в изучаемых группах: ишемия – у 2 больных ССД-ЛАГ и у 5 пациентов с ССД без ЛАГ; ампутация – у 1 пациента из каждой группы; гангрена – у 2 пациентов только среди больных ССД без ЛАГ.

Выводы/заключение

В ходе проведенного исследования не удалось выявить различий между выраженностью капилляроскопических изменений, частотой и тяжестью дигитальных ишемических нарушений в сравниваемых группах, что не позволяет использовать видеокапилляроскопию околоногтевого ложа в качестве метода ранней диагностики ЛАГ при ССД, а также прогнозировать развитие дигитальных ишемических нарушений.



**БЕНЛИСТА
СОЗДАНА**

**ИЗМЕНИТЬ
ЖИЗНЬ С СКВ^{1,2}**

Бенлиста – болезнь-модифицирующий препарат в терапии СКВ и волчаночного нефрита с доказанной эффективностью и безопасностью¹⁻⁵



Добавление препарата БЕНЛИСТА к стандартной терапии обеспечивает^{1-4,6,7}:

- Снижение активности СКВ и волчаночного нефрита¹⁻⁴
- Достоверное снижение риска:
 - ✓ органических поражений на 61% на протяжении 5 лет⁶
 - ✓ развития явления со стороны почек или смертельного исхода на 49% на протяжении 2 лет^{3*}
- Снижение дозы ГКС⁷

* в любой момент до 104-й недели

Текст краткой инструкции

Регистрационный номер: ЛП 001557.

Торговое наименование: Бенлиста.

Международное непатентованное наименование: Беллимуаб.

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** для снижения активности заболевания у пациентов в возрасте 5 лет и старше, получающих стандартную терапию, с активной системной красной волчанкой (СКВ) и наличием аутоантител; для лечения активного волчаночного нефрита у пациентов старше 18 лет в комбинации с базисной иммуносупрессивной терапией. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** гиперчувствительность к белимумабу или другим компонентам препарата; при применении для снижения активности СКВ — детский возраст до 5 лет; при применении для лечения волчаночного нефрита — детский возраст до 18 лет; активные формы инфекционных, иммунодефицитных и опухолевых заболеваний. **С осторожностью:** тяжелое активное волчаночное поражение ЦНС, ВИЧ-инфекция; гипогаммаглобулинемия (IgG < 400 мг/дл); дефицит IgA (IgA < 10 мг/дл); пересадка крупного органа, гемопоэтических стволовых клеток, костного мозга или почек (в анамнезе). **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** белимуаб следует назначать во время беременности только в том случае, если потенциальная выгода оправдывает потенциальный риск для плода, рекомендуется принимать решение о лечении белимумабом в период грудного вскармливания, учитывая важность грудного вскармливания для ребенка, важность применения препарата для матери и любое возможное неблагоприятное влияние белимумаба или основного состояния матери на ребенка, находящегося на грудном вскармливании. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** внутривенно инфузионно, перед введением его необходимо восстановить (растворить) и развести. Рекомендуемая доза составляет 10 мг/кг в дни лечения 0, 14 и 28 и в дальнейшем 1 раз каждые 4 недели. Препарат следует применять неопределенно долго. Инфузия препарата Бенлиста должна осуществляться в течение 1 часа. У пациентов с СКВ следует рассмотреть возможность отмены лечения препаратом Бенлиста при отсутствии улучшения контроля над заболеванием после 6 месяцев терапии. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** взрослые очень часто и часто - инфекции, реакции гиперчувствительности, депрессия, лихорадка, системные инфузионные реакции. Дети в возрасте 5 лет и старше - профиль безопасности у пациентов детского возраста был сопоставим с профилем безопасности, наблюдавшимся в клинических исследованиях у взрослых пациентов. **ПЕРЕДОЗИРОВКА:** данные о передозировке белимумаба ограничены. Нежелательные реакции, отмечаемые в связи со случаями передозировки, согласуются с ожидаемыми при применении белимумаба. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:** в клинических исследованиях у пациентов с СКВ одновременное применение микофенолата мофетила, циклофосфамида, азатиоприна, гидроксихлорохина, метотрексата, нестероидных противовоспалительных препаратов, ацетилсалициловой кислоты и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы не оказывало существенного влияния на действие белимумаба. Препарат несовместим с декстрозой (глюкозой). **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** одновременное применение с препаратами, направленными на подавление активности В-лимфоцитов. Следует соблюдать осторожность при одновременном лечении белимумабом и другими препаратами, направленными на подавление активности В-лимфоцитов. Риск развития инфекций: врачам следует проявлять осторожность при назначении белимумаба пациентам с тяжелыми или хроническими инфекциями. Риск злокачественных опухолей: в клинических исследованиях не было отмечено различия в частоте появления злокачественных опухолей между группами пациентов, получавшими лечение белимумабом, и группами, получавшими плацебо. Иммунизация: не следует проводить вакцинацию живыми вакцинами за 30 дней до или во время лечения белимумабом, так как клиническая безопасность такого сочетания не была установлена. Системные инфузионные реакции и реакции гиперчувствительности: в случае развития тяжелой реакции необходимо прервать введение белимумаба и назначить соответствующую медикаментозную терапию. Перед инфузией препарата Бенлиста может быть проведена премедикация с применением пероральных блокаторов H1-гистаминовых рецепторов в сочетании с применением жаропонижающего средства или без него. Депрессия и суицидальность: прежде чем начать терапию белимумабом, врачам следует произвести тщательную оценку риска депрессии и суицида с учетом анамнеза и текущего психического статуса пациента, а также контролировать состояние пациента во время терапии. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ): пациент должен быть осмотрен неврологом или другим соответствующим специалистом и, в случае подтверждения диагноза ПМЛ, следует рассмотреть возможность отмены иммуносупрессивной терапии, в том числе белимумабом. **ФОРМА ВЫПУСКА:** лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 120 мг, 400 мг. По 1 флакону с инструкцией по применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. Перед применением следует ознакомиться с полной версией инструкции по медицинскому применению препарата.

Для получения дополнительной информации и для сообщения о нежелательном явлении на препарат GSK обращайтесь в АО «ГласСмитКляйн Трейдинг» по адресу: 125167, Россия, Москва, Ленинградский проспект, 37а корп.4 БЦ «Аркус III», либо по тел.: (495) 777-8900, факсу: (495) 777-8901, электронной почте Ru_safety@gsk.com

1. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9767):721-731; 2. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A Phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):3918-3930; 3. Furie R, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2020;383:1117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa2001180; 4. Zhang F, et al. A pivotal phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea. *Annals of the rheumatic diseases*; 2018;77:355-363; 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Бенлиста (лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий). Регистрационное удостоверение № ЛП-001557 от 02.03.2012. Дата внесения изменения в инструкцию по медицинскому применению 17.06.2021. 6. Urowitz MB, Ohsfeldt RL, Wiebage RC, et al. *Ann Rheum Dis* 2019;78:372-379. 7. Collins CE, et al. Response to belimumab among patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice settings: 24-month results from the OBSERVE study in the USA. *Lupus Sci Med*. 2016 Jan 11;3(1):e000118. doi: 10.1136/lupus-2015-000118

PM-RU-BEL-ADVT-210012_Август 2021

Бенлиста
(белимуаб)



ИЛСИРА®
левилимаб

ПРОДОЛЖЕНИЕ СЛЕДУЕТ...

**ДОСТОВЕРНО ВЫСОКАЯ
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
У ПАЦИЕНТОВ С РА1**

69% ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ
ACR20 НА 12-Й НЕДЕЛЕ

52% ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ
НИЗКОЙ АКТИВНОСТИ
К 24-Й НЕДЕЛЕ

42% ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ
РЕМИССИИ (DAS28-COЭ)
К 24-Й НЕДЕЛЕ

**БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОФИЛЬ
БЕЗОПАСНОСТИ ДЛЯ ТЕРАПИИ РА1**

Шприц с готовым раствором –
не требует подготовки перед
введением²

Полный цикл производства РФ
– отсутствие зависимости от
импорта²

1. Отчет КИ III фазы SOLAR, Data on file

2. Согласно инструкции по медицинскому применению препарата ИЛСИРА® (левилимаб), ЛП-006244 от 05.06.2020, Государственный реестр лекарственных средств <https://grls.rosminzdrav.ru>

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИЛСИРА®. Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата ИЛСИРА®.

Регистрационный номер: ЛП-006244. **Международное непатентованное название (МНН):** левелимаб). **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения 180 мг/мл. **Фармакологические свойства.** Левелимаб – рекомбинантное моноклональное антитело к рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) подкласса IgG1. Левелимаб связывается и блокирует как растворимые (sIL-6), так и мембранные рецепторы ИЛ-6 (mIL-6). Блокада обеих форм рецептора позволяет предотвратить развитие ИЛ-6-ассоциированного провоспалительного каскада. **Показания к применению:** Патогенетическая терапия синдрома высвобождения цитокинов при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Ревматоидный артрит умеренной или высокой степени активности у взрослых с отсутствием адекватного ответа на терапию одним или несколькими болезнью-модифицирующими противоревматическими препаратами, в том числе для торможения рентгенологической прогрессии. Левелимаб применяется в комбинации с метотрексатом и/или другими синтетическими базисными противовоспалительными препаратами. **Противопоказания:** гиперчувствительность к левелимабу, а также к любому из вспомогательных веществ препарата; клинически значимые активные инфекции, включая туберкулез; сепсис, обусловленный патогенами, отличными от COVID-19; вирусный гепатит В; нейтропения менее 0,5*10⁹/л; тромбоцитопения менее 50*10⁹/л; повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 5 раз; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд-Пью); почечная недостаточность тяжелой и терминальной степени тяжести (СКФ менее 30 мл/мин); детский и подростковый возраст до 18 лет; беременность, грудное вскармливание; комбинированное применение с ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) или применение в течение 1 месяца после терапии моноклональными антителами к ФНО-альфа. **С осторожностью.** Следует соблюдать осторожность при назначении левелимаба следующим категориям пациентов: с хроническими и рецидивирующими инфекциями или с анамнестическими указаниями на них; с сопутствующими заболеваниями, предрасполагающими к развитию инфекции; в периоде ранней реконвалесценции после тяжелых и среднетяжелых инфекционных заболеваний; после недавно проведенной вакцинации живыми вакцинами; с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью); с почечной недостаточностью средней степени тяжести (СКФ <60 мл/мин и ≥30 мл/мин); с дивертикулитом, дивертикулезом и язвенным поражением органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе в анамнезе, в связи с риском перфорации ЖКТ; с демиелинизирующими заболеваниями; у получающих иммуносупрессивную терапию после трансплантации органов. **Способ применения и дозы.** С целью патогенетической терапии синдрома высвобождения цитокинов при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции (COVID-19) рекомендуемая доза препарата ИЛСИРА® составляет 324 мг однократно в виде двух подкожных инъекций по 162 мг каждая. В случае недостаточного эффекта первой дозы левелимаба возможно повторное введение препарата через 48 – 96 часов в дозе 324 мг в виде двух подкожных инъекций по 162 мг каждая. Решение о необходимости повторного введения принимается исключительно врачом. Для терапии ревматоидного артрита рекомендуемая доза препарата ИЛСИРА® составляет 162 мг один раз в неделю. **Побочное действие.** Наиболее частыми нежелательными реакциями в проведенных клинических исследованиях были повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), нейтропения и повышение уровня липидов в крови. Летальных исходов, связанных с терапией препаратом ИЛСИРА®, в ходе клинических исследований не было. **Условия хранения.** При температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать! Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 2 года, Отпускают по рецепту.

RU.ILSIRA.00148_05.08.2021_v1

ИНФОРМАЦИЯ ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ