

2021 (59) 6

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



Общероссийская общественная организация
«Ассоциация ревматологов России»

Rheumatology science and practice



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ



- **К 50-летию описания болезни Стилла взрослых. Болезнь Стилла взрослых: новые горизонты**
- **Течение и исходы COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: предварительные данные регистра НИИР/APP-COVID-19 и обзор литературы**
- **Обзор рекомендаций по лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов, представленных в 2021 г. Американской коллегией ревматологов и Фондом васкулитов**



ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ АС И ПСА ПО МНЕНИЮ РОССИЙСКИХ ЭКСПЕРТОВ^{1,2}

- Торможение структурного прогрессирования^{†,‡} при АС³ и ПсА⁴
- Стабильный и клинически значимый[#] ответ при аксСпа^{5,9} и ПсА⁶
- Благоприятный профиль безопасности^{7,8}
- Теперь зарегистрирован для лечения нр-аксСпа!¹

ООО «Новartis Фарма»
123215, г. Москва, Ленинградский пр., д. 70
Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68, www.novartis.ru

NOVARTIS

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ КОЗЭНТИКС. Секукинумаб. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг, РУ ЛП-003715. Раствор для подкожного введения, 150 мг/мл РУ ЛП-003780. **Примечание для врача:** Перед началом применения ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. **Показания к применению.** • Лечение псориаза средней/тяжелой и тяжелой степени • у взрослых пациентов, которым показана системная терапия. • у детей и подростков в возрасте старше 6 лет, которым показана системная терапия. • Лечение активного спондилоартрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предшествующую терапию базисными препаратами. • Лечение аксиального спондилоартрита и/или без рентгенологических признаков поражения. • лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию. • лечение активного периферического спондилоартрита у взрослых пациентов с объективными признаками воспаления. **Способ применения и дозы.** Лечение псориаза средней/тяжелой и тяжелой степени: рекомендованная доза составляет 300 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе в виде подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. Накаждую дозу 300 мг вводится в виде двух отдельных подкожных инъекций по 150 мг. **Аксиальный спондилоартрит.** Лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию: рекомендованная доза составляет 300 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе с последующим ежемесячным введением в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. Каждую дозу 300 мг вводят в виде одной п/к инъекции. Каждую дозу 150 мг вводят в виде двух отдельных п/к инъекций по 150 мг. Лечение активного спондилоартрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предшествующую терапию базисными препаратами: рекомендованная доза составляет 150 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. В зависимости от клинического ответа, дозу препарата можно увеличить до 300 мг. Лечение активного периферического спондилоартрита: рекомендованная доза составляет 150 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. В зависимости от клинического ответа дозу препарата можно увеличить до 300 мг. Лечение активного периферического спондилоартрита: рекомендованная доза составляет 150 мг в виде п/к инъекции в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе с последующим ежемесячным введением в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. **Противопоказания.** Тяжелые реакции гиперчувствительности к секукинумабу или другим вспомогательным веществам препарата. Клинически значимые инфекции в стадии обострения (например, активный туберкулез). Возраст до 6 лет по показаниям псориаза; возраст младше 18 лет по другим показаниям в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности. Беременность и период грудного вскармливания. **Особые указания и меры предосторожности.** • Инфекции. Следует соблюдать осторожность при решении вопроса о применении препарата Козэнтикс у пациентов с хроническими инфекциями или с наличием в анамнезе рецидивирующей инфекции. В случае развития тяжелой инфекции пациент должен находиться под наблюдением, препарат Козэнтикс не следует вводить до разрешения инфекции. До начала лечения препаратом Козэнтикс должно быть принято решение о проведении противотуберкулезной терапии у пациентов с латентными формами туберкулеза. Применение препарата у пациентов с туберкулезом в активной фазе противопоказано. • Воспалительные заболевания кишечника: следует тщательно наблюдать пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в активной фазе на фоне лечения препаратом Козэнтикс. • Реакции гиперчувствительности: в клинических исследованиях отмечены редкие случаи реакций гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций, применение препарата Козэнтикс следует немедленно прекратить, необходимо немедленно начать соответствующую симптоматическую терапию. • Пополную сывяный колпачок предварительно заполненного шприца • устройством для пассивной защиты и/или предварительно заполненного шприца в автоинжекторе содержит производные натурального животного происхождения, необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Козэнтикс у пациентов с индивидуальной переносимостью латекса. • Вакцинация: не следует проводить вакцинацию живыми вакцинами на фоне лечения препаратом Козэнтикс. Перед началом терапии препаратом у детей следует провести вакцинацию согласно одобренному календарю прививок. • Беременность и период грудного вскармливания: применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. **Побочное действие.** Очень часто (≥ 10%): инфекции верхних дыхательных путей; частотой (от 1 до 10%) герпетическая инфекция полости рта, ринит, диарея, иридоциклит; частота неизвестна: кандидозная инфекция ногтей и слизистых оболочек; нечасто (от 0,1 до 1%): кандидозная инфекция полости рта, грибовидное поражение кожи стоп, наружный отит, нейтропения, конъюнктивит. Полный список нежелательных лекарственных реакций указан в инструкции по медицинскому применению. **Взаимодействие.** Препарат Козэнтикс нельзя применять одновременно с живыми вакцинами. В клинических исследованиях у взрослых пациентов с псориазом не отмечено лекарственного взаимодействия между секукинумабом и мидокалимом (субстратом изофермента CYP 3A4). Не выявлено лекарственного взаимодействия секукинумаба с метотрексатом и/или глюкокортикоидами при их одновременном применении у пациентов с артритом (включая спондилоартрит и аксиальный спондилоартрит). **Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение.** Навартикс Фарма АГ, Швейцария / Novartis Pharma AG, Switzerland. **Производитель.** Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, раствор для подкожного введения. Все стадии производства: Навартикс Фарма Штейн АГ, Швейцария / Novartis Pharma Stein AG, Switzerland. **Раствор для подкожного введения.** Вторичная упаковка, выпускающий контроль качества. Общество с ограниченной ответственностью «СНОПТИНСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД» (ООО «СНОПТИНФАРМ»), Россия.

АС - анкилозирующий спондилит, ПСА - псориатический артрит, аксСпа - аксиальный спондилоартрит, нр-аксСпа - нерентгенологический аксиальный спондилоартрит.

* Регистрационное удостоверение ЛП-003715 от 07.07.2016. ** На территории РФ, www.gfls.ru, доступ 07.04.2021. † Отсутствие прогресса структурных повреждений при АС, определено как изменение модифицированного индекса mSASSS ± 2 на 208-й неделе по сравнению с исходным. Данные по общей популяции, пациенты получали заданную дозу секукинумаба в последнем поданном визите. ‡ Отсутствие прогресса структурных повреждений при ПСА определено как изменение модифицированного индекса mPSS: 0,5 на 24-й неделе по сравнению с исходным. Данные по общей популяции, пациенты получали секукинумаб подкожно. # В АС по критериям: ASAS20, ASAS40, в ПСА по критериям: ACR20, ACR50.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Козэнтикс. РУ ЛП-003715. 2. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):474-484; 3. Braun J et al. Arthritis Rheumatol. 2017; 69 (suppl 10). <http://acrabstracts.org/abstract/secukinumab-demonstrates-low-radiographic-progression-and-sustained-efficacy-through-4-years-in-patients-with-active-ankylosing-spondylitis/>. Last accessed on 17.01.2018. 4. Mease P et al. Ann Rheum Dis. 2018 Jun;77(6):890-897. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212687. 5. Baraliakos X et al. RMD Open. 2019;5(2):e01005. 6. Mease PJ et al. Arthritis Rheumatol. 2018; 70 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/secukinumab-provides-sustained-improvements-in-the-signs-and-symptoms-in-patients-with-axial-spondyloarthritis-final-5-year-efficacy-and-safety-results-from-a-phase-3-trial/>. 7. Andreas Köber et al. Drugs Aging (2018), 35:135-144. 8. Peter CM, van de Kerkhof et al. J Am Acad Dermatol. 2016;75(5):95-98. S. Deodhar, A. Arthritis Rheumatol, 7(5):1149-1203. <https://doi.org/10.1002/art.41477>.

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2021;
59(6)

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 – профессор, 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 of Medicine, 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(6):643–739
© 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 20.12.2021
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

К 50-летию описания болезни Стилла взрослых	643
Болезнь Стилла взрослых: новые горизонты	645
<i>Е.Л. Насонов, Е. Файст</i>	

ПРОБЛЕМЫ РЕВМАТОЛОГИИ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСНОЙ БОЛЕЗНИ 2019

Течение и исходы COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: предварительные данные регистра НИИР/APP-COVID-19 и обзор литературы	666
<i>Е.Л. Насонов, Б.С. Белов, А.М. Лиля, Е.С. Аронова, Г.И. Гриднева, А.В. Кудрявцева, Е.В. Сокол, А.В. Торгашина, И.Б. Виноградова, Д.И. Абдулганиева, А.Ю. Зименко</i>	
Скрининг тревоги, депрессии и стрессовой напряженности у больных ревматическими и мышечно-скелетными заболеваниями в начале пандемии коронавирусной болезни 2019 (COVID-19)	676
<i>А.Б. Борисова, Т.А. Лисицына, Д.Ю. Вельтищев, Е.Л. Насонов</i>	

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Обзор рекомендаций по лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов, представленных в 2021 г. Американской коллегией ревматологов и Фондом васкулитов	684
<i>Т.В. Бекетова, И.Ю. Попов, В.В. Бабак</i>	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика клинических проявлений и концентрации цитокинов у больных ревматоидным артритом на фоне терапии тофацитинибом	693
<i>Н.А. Лапкина, А.А. Баранов, Н.Е. Абайтова, Н.Ю. Левшин, А.С. Авдеева, Е.А. Леонтьева, А.С. Артюхов, Е.Л. Насонов</i>	
Композиционный состав тела у больных ревматоидным артритом мужского пола с учетом андрогенного статуса	700
<i>А.А. Кондрашов, Н.А. Шостак</i>	
Влияние терапии на субклинический атеросклероз сонных артерий у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфатов кальция и остеоартритом (пилотное исследование)	708
<i>М.С. Елисеев, О.В. Желябина, М.Н. Чикина, Е.И. Маркелова, И.Г. Кириллова, Ю.О. Корсакова, А.А. Кобрисева</i>	
Прогрессирование сакроилита у мужчин и женщин по данным когорты раннего аксиального спондилоартрита (КоРСАр) за 3 года наблюдения	715
<i>Д.Г. Тимохина, Т.В. Дубинина, А.Б. Демина, О.А. Кричевская, Ш.Ф. Эрдес</i>	
Влияние поздней диагностики на выживаемость и риск развития сосудистых осложнений у пациентов с артериитом Такаюсу	720
<i>И.Э. Бородина, А.А. Попов, Л.А. Шардина</i>	

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Уратснижающие препараты в лечении подагры: неизвестное об известном	727
<i>Т.С. Паневин, М.С. Елисеев, Е.Л. Насонов</i>	

СПИСОК МЕРОПРИЯТИЙ НА 2022 ГОД

План мероприятий, проводимых АРР при поддержке ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и Общероссийской общественной организацией «Общество врачей России», на 2022 год	738
План региональных мероприятий, проводимых при информационной поддержке АРР, на 2022 год	738
План мероприятий, проводимых ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой при поддержке АРР, на 2022 год	739

C O N T E N T S

EDITORIAL/LEADING ARTICLE

- К 50-летию описания болезни Стилла взрослых 643
Adult Still's disease: new horizons 645
Evgeny L. Nasonov, Eugen Feist

PROBLEMS OF RHEUMATOLOGY DURING THE 2019 CORONAVIRUS PANDEMIC

- Course and outcomes of COVID-19 in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases:
Preliminary data from the NIIR/APP-COVID-19 registry and literature review 666
*Evgeny L. Nasonov, Boris S. Belov, Aleksander M. Lila, Evgeniya S. Aronova, Galina I. Gridneva,
Anastasia V. Kudryavtseva, Evgeniya V. Sokol, Anna V. Torgashina, Irina B. Vinogradova,
Diana I. Abdulganieva, Anna Yu. Zimenko*
- Anxiety, depression and stress tension screening in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases at the onset
of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) pandemic 676
Anastasia B. Borisova, Tatiana A. Lisitsyna, Dmitry Yu. Veltishchev, Evgeny L. Nasonov

INTERNATIONAL AND RUSSIAN GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

- Review of guideline for the management of ANCA-associated vasculitis, presented in 2021 by the American College
of Rheumatology/Vasculitis Foundation 684
Tatiana V. Beketova, Ivan Yu. Popov, Valeriya V. Babak

ORIGINAL RESEARCH

- Dynamics of clinical manifestations and cytokine concentrations in rheumatoid arthritis patients on tofacitinib therapy 693
*Natalia A. Lapkina, Andrey A. Baranov, Natalia E. Abaytova, Nikolay Yu. Levshin, Anastasia S. Avdeyeva,
Elena A. Leontyeva, Alexander S. Artyukhov, Evgeny L. Nasonov*
- Composition of the body in male patients with rheumatoid arthritis with account of androgenic status 700
Artem A. Kondrashov, Nadezhda A. Shostak
- The effect of therapy on subclinical atherosclerosis of the carotid arteries in patients
with calcium pyrophosphate crystal deposition disease and osteoarthritis (pilot study) 708
*Maxim S. Eliseev, Olga V. Zhelyabina, Maria N. Chikina, Evgenia I. Markelova, Irina G. Kirillova,
Yulia O. Korsakova, Alexandra A. Kobriseva*
- Progression of sacroiliitis in men and women according to the cohort of early axial spondyloarthritis (CORSAR) over 3 years of follow-up 715
Daria G. Timokhina, Tatiana V. Dubinina, Anastasia B. Demina, Olga A. Krichevskaya, Shandor F. Erdes
- The effect of late diagnosis on survival and risk of vascular complications in Takayasu's arteritis patients 720
Irina E. Borodina, Artem A. Popov, Lubov A. Shardina

REVIEWS AND LECTURES

- Urate-lowering drugs in the treatment of gout: The unknown about the known 727
Taras S. Panevin, Maxim S. Eliseev, Evgeny L. Nasonov

THE LIST OF CONFERENCES FOR 2022

- The list of events held by the Association of Rheumatologists of Russia with the support of the V.A. Nasonova Research Institute
of Rheumatology for 2022 738
- The plan of events carried out with the information support of the Association of Rheumatologists of Russia for 2022 738
- The list of events held by V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology with the support of Association of Rheumatologists
of Russia for 2022 739

КОРОТКИЙ КУРС ЛЕЧЕНИЯ

2 мл в/м через день №10¹



УМЕНЬШАЕТ боль уже на второй неделе применения²

ЗАМЕДЛЯЕТ прогрессирование остеоартрита³

ВОССТАНАВЛИВАЕТ уровень защитных Рg в слизистой желудка, сниженный на фоне приема НПВП⁴

1. Инструкция по медицинскому применению препарата. 2. Левин О.С. и др. Эффективность Алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбоишиалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования // Научно-практическая ревматология. 2004; №4. 3. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов // Научно-практическая ревматология. 2014; №52(2): 174-177. DOI: 14412/1995-4484-2014-174-177. 4. Дроздов В.Н. и др. Возможности снижения риска НПВП-гастропатии у больных остеоартритом // РМЖ. 2019; 12: 74-78.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РЕКЛАМА РУ П N012210/01

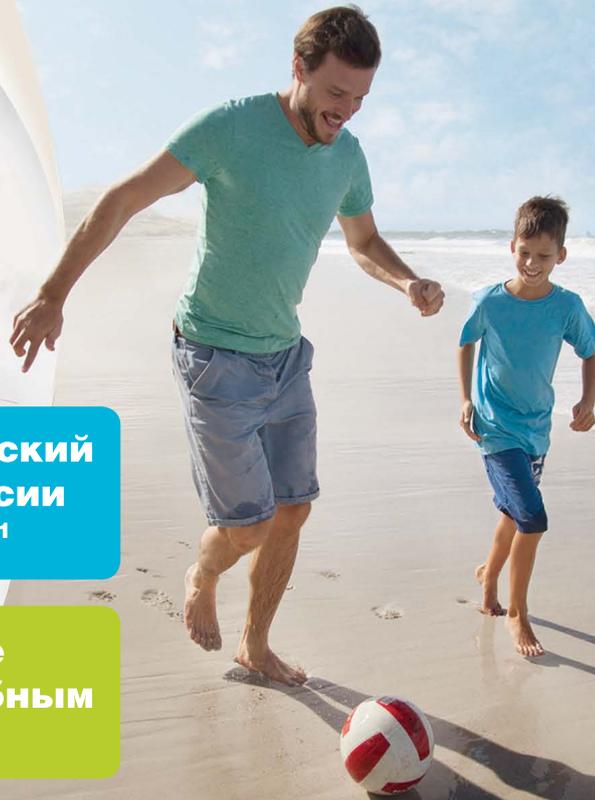


BIOTENNOS, 115432, Москва,
пр-т Андропова, д. 18, корп. 6,
тел. +7(495)150-24-71

alflutop.ru
ЗдоровьеСуставов.рф

ВЫ МОЖЕТЕ ИЗМЕНИТЬ

ЖИЗНЬ ВАШИХ ПАЦИЕНТОВ С ПРЕПАРАТОМ ИЛАРИС®2-7



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

Иларис® применяется в виде подкожных инъекций с удобным режимом дозирования^{1, 8}

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ¹:

- **Болезнь Стилла (сЮИА и БСВ)**
- **Аутовоспалительные синдромы (FMF, CAPS, TRAPS, HIDS/MKD)**
- **Острый подагрический артрит**

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

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЛАРИС®

Канакинумаб, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг, РУ: ЛП-001414

Примечание: Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата, включая инструкцию по приготовлению раствора.

Показания к применению

Аутовоспалительные синдромы периодической лихорадки у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше: криопирин-ассоциированный периодический синдром (FCAS) (семейная холодовая крапивница (FCU)), синдром Макла-Уэлса (MWS), младенческое мультифокальное воспалительное заболевание (NMMD) (хронический младенческий неврологический синдром (CINCA)), Периодический синдром, ассоциированный с рецепторами к фактору некроза опухоли (TRAPS), Гипер-IgD-синдром/синдром дорзита мезалон-киназы (HDS/MKD), Семейная средиземноморская лихорадка (FMF) в монотерапии при наличии противопоказаний к переносимости терапии коллоидом или в комбинации с коллоидом при отсутствии адекватного терапевтического ответа на монотерапию максимально переносимой дозой коллоида.

Активная фаза болезни Стилла, в том числе болезни Стилла взрослых (БСВ) и системного ювенильного идиопатического артрита (сЮИА) у пациентов от 2 лет и старше при неадекватном ответе на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) с системными кортикостероидными препаратами. Препарат Иларис® можно применять в монотерапии и в комбинации с метотрексатом.

Острый подагрический артрит: целью лечения частых острых приступов подагрического артрита и предупреждения развития новых приступов при неадекватности, непереносимости или при наличии противопоказаний к применению нестероидных противовоспалительных препаратов (или коллоидов и при невозможности проведения терапии повторными курсами глюкокортикостероидов.

Способ применения и дозы

- **CAPS:** 150 мг для пациентов ≥4 лет с массой тела более 40 кг; 2 мг/кг для пациентов ≥4 лет с массой тела от 15 кг до 40 кг; 4 мг/кг для пациентов с массой тела ≥7,5 кг. Если при стартовой дозе 150 мг или 2 мг/кг не получен удовлетворительный клинический ответ в течение 7 дней, возможно проведение второй инъекции препарата в дозе 150 мг (при массе тела >40 кг) и 2 мг/кг (при массе тела ≤15 кг и ≤40 кг). В последующем данным пациентам рекомендовано проводить поддерживающую терапию в дозе 300 мг (при массе тела >40 кг) или 4 мг/кг с интервалом 8 недель (при массе тела ≥15 кг и ≤40 кг). Если при стартовой дозе 4 мг/кг удовлетворительный клинический эффект не наблюдается в течение 7 дней после первой инъекции, возможно проведение второй инъекции препарата Иларис® в дозе 300 мг (при массе тела >40 кг) или 4 мг/кг (при массе тела ≥15 кг и ≤40 кг). В последующем данным пациентам рекомендовано проводить поддерживающую терапию в дозе 600 мг (при массе тела >40 кг) или 8 мг/кг (при массе тела ≥15 кг и ≤40 кг) с интервалом 8 недель. Если при стартовой дозе 4 мг/кг удовлетворительный клинический эффект не наблюдается в течение 7 дней после первой инъекции, возможно проведение второй инъекции препарата Иларис® в дозе 4 мг/кг. При достижении в последующем полного клинического ответа данным пациентам рекомендуется проводить поддерживающую терапию препаратом в дозе 6 мг/кг 1 инъекция с интервалом 8 недель.
- **TRAPS, HIDS/MKD, FMF:** 150 мг у пациентов с массой тела >40 кг; 2 мг/кг у пациентов с массой тела ≥7,5 кг и ≤40 кг в виде п/к инъекции каждые 4 недели. При отсутствии удовлетворительного клинического ответа в течение 7 дней возможно проведение второй инъекции препарата в дозе 150 мг (при массе тела >40 кг) или 2 мг/кг (при массе тела ≤15 кг и ≤40 кг). В последующем данным пациентам рекомендовано проводить поддерживающую терапию в дозе 300 мг (при массе тела >40 кг) или 4 мг/кг с интервалом 8 недель.
- **БСВ и сЮИА:** рекомендованная доза у пациентов с массой тела ≥7,5 кг составляет 4 мг/кг (с увеличением до 300 мг) каждые 4 недели в виде п/к инъекции.
- **Подагрический артрит:** рекомендованная доза препарата у взрослых составляет 150 мг. Препарат вводят п/к однократно во время обострения. Для достижения максимальной эффективности препарат необходимо вводить как можно раньше после начала приступа подагрического артрита. Пациентам с острым подагрическим артритом на первую инъекцию не следует вводить препарат повторно. У пациентов с положительным ответом на терапию препаратом при необходимости продолжения лечения повторное введение препарата возможно не ранее чем через 12 недель после предыдущей инъекции. Контроль гиперурикемии и его оптимизация следует проводить с помощью противодагрических препаратов. Применять препарат Иларис® для терапии приступов обострения подагрического артрита следует по мере необходимости.

Противопоказания: ● Подтвержденная повышенная чувствительность к действующему веществу или другим компонентам препарата. ● Острые тяжелые инфекционные заболевания. ● Дети младше 2 лет (безопасность и эффективность для указанной категории пациентов изучены недостаточно).

Особые указания

- **Инфекции:** с осторожностью применять у пациентов с тяжелыми инфекциями, хроническими инфекциями, рецидивирующими инфекциями в анамнезе или состояниями, предрасполагающими к развитию инфекций. Лечение подагрического артрита, а также пациентов с CAPS, TRAPS, HIDS/FMF, БСВ и сЮИА не следует начинать и продолжать у пациентов с инфекционными заболеваниями в активной фазе. Препарат не рекомендуется применять одновременно с ингибиторами ФНО в связи с увеличением риска развития тяжелых инфекций. ● **Опportunистические инфекции:** может повышать риск возникновения
- **Туберкулез:** нет данных об увеличении риска реактивации; до, во время и после лечения пациента с целью выявления активной или латентной туберкулезной инфекции. В связи с возможностью ложноположительного результата кожной туберкулиновой пробы следует рассмотреть возможность проведения альтернативного метода диагностики туберкулезной инфекции у пациентов с положительным результатом кожной туберкулиновой пробы. При выявлении туберкулезной инфекции лечение препаратом Иларис® не следует начинать или продолжать. ● **Эмбриональные новообразования:** риск возникновения эмбриональных новообразований на фоне применения анти-IL-1 не известен. ● **Аллергические реакции:** как и другие белки, применяемые в форме инъекций, канакинумаб может вызывать реакции гиперчувствительности, об анафилактических или анафилактических реакциях не сообщалось. ● **Вакцинация:** не следует применять одновременно с живыми вакцинами. ● **Нейтропения и лейкопения:** у пациентов с нейтропенией или лейкопенией лечение канакинумабом начинать не следует. Перед применением следует определить количество лейкоцитов, в том числе нейтрофилов. ● **Синдром активации макрофагов у пациентов с БСВ и сЮИА:** Синдром активации макрофагов – известное жизнеугрожающее состояние, которое может развиваться у пациентов с ревматическими заболеваниями, в частности у пациентов с болезнью Стилла и требует интенсивной терапии. Взаимно следует внимательно относиться к симптомам инфекции или ухудшению течения заболевания, известными как пусковой механизм для синдрома активации макрофагов. По данным клинических исследований препарат не увеличивает риск развития синдрома активации макрофагов у пациентов с сЮИА, однако сделать окончательные выводы не представляется возможным.
- **Беременность, период грудного вскармливания, пациенты и пациентки с сохраненным репродуктивным потенциалом:** применение препарата у беременных пациенток или у пациенток, планирующих беременность, возможно только после тщательной оценки отношения польза-риск. Не рекомендовано применение живых вакцин у новорожденного, подвергнутого действию канакинумаба in utero, в течение 16 недель после получения матерью последней дозы канакинумаба до родов. Решение о грудном вскармливании на фоне терапии препаратом следует принимать только после тщательной оценки отношения польза-риск.

Побочное действие

Очень часто: инфекции (например, назофарингит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, тонзиллит, ринит, бронхит, инфекции мочевыводящих путей, инфекционные заболевания уха, гастроэнтерит, фарингит, пневмония, кандидозный вульвовагинит, вирусная инфекция, грипп), головокружение/вертиго, боль в верхней части живота, реакции в месте введения препарата.

С очень частым и частым побочным действием можно ознакомиться в инструкции по медицинскому применению.

Взаимодействия

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

Ссылки: 1. Попова инновации по применению лекарственного препарата Иларис® МЗ России (РУ: ЛП-001414). Полное описание инструкции к препарату на сайте Государственного реестра лекарственных средств <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Актуально на 14.12.2021; 2. Laskari K, et al. J Rheumatol 2017; 44(11):102-109; 3. Konecny J, et al. Pediatric Rheumatology 2017; 15(Suppl 2):P176; 4. Ozdogan H & Ugurlu S. Expert Rev Clin Immunol 2017; 13(5):393-404; 5. Ruperto N, et al. N Engl J Med 2012; 367(25):2396-2406; 6. Hornoff G, et al. PRes 2017; P307; 7. Faust E, et al. Clin Exp Rheumatol 2018; 36(4):668-675; 8. Shen S, et al. Clin Exp Rheumatol 2018; 36(5): 920-928. Использованные изображения не являются изображениями реальных пациентов. Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

ЖИЗНЬ В КАЖДОЙ МИНУТЕ



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

3/5 пациентов** достигли разрешения
энтезита к 52 неделе терапии⁵

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

8/10 пациентов достигли PASI90, ответ на
терапию сохранялся 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 JB, 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://grls.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. Исследования препарата Тремфрея у пациентов с нарушением функции почек или печени не проводились. **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, боль 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 исследовании 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.** Силг 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

МЕНЯЯ ВЗГЛЯД НА ВОЛЧАНКУ



Гетерогенность и сложность природы СКВ затрудняет диагностику и выбор тактики ведения пациентов¹⁻⁴



По последним данным ИФН типа I является ключевым звеном иммунопатогенеза СКВ^{1,2,6}

ИФН типа I является ключевым звеном иммунопатогенеза СКВ, запускаящим каскад иммунных реакций, приводящих к поражению тканей и органов^{1,5,6}

СКВ – системная красная волчанка; ИФН – интерферон

1. Crow MK. Type I interferon in the pathogenesis of lupus. *J Immunol.* 2014;192(12):5459-5468. 2. Wahren-Herlenius M, Dörner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *Lancet.* 2013;382(9894):819-831. 3. Kim JM, Park SH, Kim HY, Kwok SK. A plasmacytoid dendritic cells-type I interferon axis is critically implicated in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Int J Mol Sci.* 2015;16(6):14158-14170. 4. Lauwerys BR, Ducreux J, Houssiau FA. Type I interferon blockade in systemic lupus erythematosus: where do we stand? *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(8):1369-1376. 5. Hoffman RW, Merrill JT, Alarcón-Riquelme MME, et al. Gene expression and pharmacodynamic changes in 1,760 systemic lupus erythematosus patients from two phase III trials of BAFF blockade with tabalumab. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(3):643-654. 6. Rönnblom L, Elkon KB. Cytokines as therapeutic targets in SLE. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(6):339-347.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»

Российская Федерация, 123112, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1

Телефон: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98

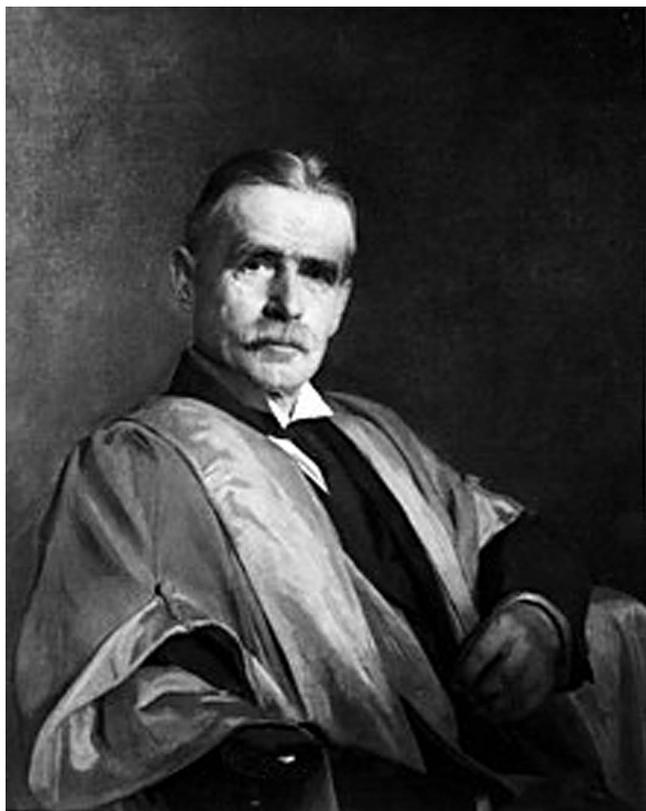
www.astrazeneca.ru

Номер одобрения: RU-11718. Дата одобрения: 15.11.2021. Дата истечения: 14.11.2023.

AstraZeneca 

К 50-летию описания болезни Стилла взрослых

В 1897 году Джордж Фредерик Стилл (George Frederick Still), считающийся отцом британской педиатрии, описал особую форму болезни суставов у детей, отличающуюся от ревматоидного артрита у взрослых, проявляющуюся лихорадкой, лимфаденопатией, спленомегалией, полисерозитом.



Джордж Фредерик Стилл (1868–1941)

В 1966 году английский ревматолог Эрик Байуотерс (Eric George Lapthorne Bywaters) в докладе, представленном на Геберденовских чтениях, предложил назвать заболевание, характеризующееся перечисленными выше симптомами, а также характерной кожной сыпью, и развивающееся во взрослом возрасте, болезнью Стилла взрослых.



Эрик Байуотерс (1910–2003)

В 1971 году Э. Байуотерс представил первое развернутое описание 14 пациентов с болезнью Стилла взрослых.

Ann. rheum. Dis. (1971), 30, 121

Still's disease in the adult

E. G. L. BYWATERS

From the Department of Medicine, Royal Postgraduate Medical School, London, and the Medical Research Council Rheumatism Unit, Taplow, Berks.

Статья Э. Байуотерса, посвященная болезни Стилла взрослых, в журнале *Annals of the Rheumatic Diseases*

Интересен профессиональный путь Эрика Байуотерса, который в 1937 году во время работы в Массачусетской больнице (США) проводил исследования, касающиеся системной красной волчанки. В начале Второй мировой войны, вернувшись в Великобританию,

Э. Байуотерс начал работать в знаменитой больнице Хаммерсмит в Лондоне. Во время бомбардировки Лондона он впервые установил, что синдром раздавливания после тяжелой травмы приводит к почечной недостаточности и проявляется высвобождением миоглобина

из поврежденной мышечной ткани. В 1947 году Э. Байуотерс стал директором ревматологической клиники в Мемориальной больнице Канадского Красного Креста, Тапlou (Мэйденхед). Вместе основоположником детской ревматологии Барбарой Анселл (Barbara Mary Ansell) он внес выдающийся вклад в изучение острой ревматической лихорадки, ювенильного хронического артрита у детей и подростков и разработку новых методов лечения, в том числе связанных с применением недавно открытых (Хенч Ф. и соавт.,

1948) глюкокортикоидных гормонов. В 1963 году Э. Байуотерс получил Канадскую международную премию Гэрднера за работу по изучению ревматоидного артрита, а в 1975 году был удостоен титула кавалера Ордена Британской Империи. С 1977 по 1979 годы Э. Байуотерс был президентом Европейской антиревматической лиги (EULAR).

В 1979 году на этом посту его сменила выдающийся российский ревматолог академик В.А. Насонова, первая женщина, избранная президентом EULAR.

<p>1975</p> <p>European Congress in Helsinki</p>	<p>1977</p> <p>Zurich meeting to commemorate 30th Anniversary of EULAR during WHO World Rheumatism Year</p>	<p>1979</p> <p>European Congress in Wiesbaden</p> <p>1st time a lady is EULAR president</p> <p>Pharmaceutical companies become corporate members</p>
<p>1975–1977</p> <p>EULAR President Albert Böni Switzerland</p>	<p>1977–1979</p> <p>EULAR President Eric G. L. Bywaters United Kingdom</p>	<p>1979–1981</p> <p>EULAR President Valentina Nasonow USSR</p>

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bywaters EG. Heberden oration, 1966. Categorization in medicine: A survey of Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 1967;26(3):185-193. doi: 10.1136/ard.26.3.185
2. Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis.* 1971;30(2):121-133. doi: 10.1136/ard.30.2.121
3. Elkon KB, Hughes GR, Bywaters EG, Ryan PF, Inman RD, Bowley NB, et al. Adult-onset Still's disease. Twenty-year follow-up and further studies of patients with active disease. *Arthritis Rheum.* 1982;25(6):647-654. doi: 10.1002/art.1780250607

Болезнь Стилла взрослых: новые горизонты

Е.Л. Насонов^{1,2}, Е. Файст³

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубевская, 8, стр. 2
³Отделение ревматологии Клиники Гелиос Фогельсанг-Гоммерн, партнер по сотрудничеству Магдебургского университета имени Отто фон Герике 39245, Германия, Гоммерн, Софи-в.-Беттихер-Штрассе, 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

³Department of Rheumatology, Helios Clinic Vogelsang-Gommern, cooperation partner of the Otto-von-Guericke University Magdeburg 39245, Germany, Gommern, Sophie-v.-Boetticher-Straße, 1

Болезни Стилла у детей (системный ювенильный идиопатический артрит (ЮИА)) и у взрослых (болезнь Стилла взрослых (БСВ)) рассматриваются как системные аутовоспалительные заболевания неизвестной этиологии, в основе которых лежат сходные иммунопатогенетические механизмы, связанные с генетически детерминированными нарушениями механизмов врожденного иммунитета. БСВ впервые была описана 50 лет назад английским ревматологом Эриком Байуотерсом (Eric George Laphorne Bywaters).

Молекулярную основу иммунопатогенеза БСВ составляет активация врожденного иммунитета, связанная с NLRP3 инфламмосома-зависимыми механизмами воспаления, характеризуется гиперпродукцией «провоспалительных» цитокинов – интерлейкина (ИЛ) 1 и ИЛ-18, – индуцирующих синтез других провоспалительных медиаторов воспаления. Представлен обзор новых данных, касающихся механизмов иммунопатологии, клинического полиморфизма, лабораторных биомаркеров и возможностей фармакотерапии БСВ. Особое внимание уделено перспективам применения моноклональных антител к ИЛ-1β – канакинумаба. Рассматриваются проблемы, связанные с общностью клинико-лабораторных нарушений, патогенетических механизмов и фармакотерапии БСВ и коронавирусной болезни 2019 (COVID-19).

Ключевые слова: болезнь Стилла взрослых, интерлейкин 1, COVID-19, канакинумаб, генно-инженерные биологические препараты

Для цитирования: Насонов ЕЛ, Файст Е. Болезнь Стилла взрослых: новые горизонты. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):645–665.

ADULT STILL'S DISEASE: NEW HORIZONS

Evgeny L. Nasonov^{1,2}, Eugen Feist³

Still's disease in children (systemic juvenile idiopathic arthritis – JIA) and adult Still's disease (ASD) are considered as systemic autoinflammatory diseases of unknown etiology, which are based on similar immunopathogenetic mechanisms associated with genetically determined disorders of the mechanisms of innate immunity. ASD was first described 50 years ago by the English rheumatologist Eric George Laphorne Bywaters. The molecular basis of ASD immunopathogenesis is the activation of innate immunity associated with NLRP3 inflammasome-dependent mechanisms of inflammation, characterized by the overproduction of “pro-inflammatory” cytokines – interleukin (IL) 1 and IL-18, inducing the synthesis of other proinflammatory inflammatory mediators. A review of new data concerning the mechanisms of immunopathology, clinical polymorphism, laboratory biomarkers and the possibilities of ASD pharmacotherapy is presented.

Particular attention is paid to the prospects for the use of monoclonal antibodies to IL-1β – canakinumab. The problems associated with the generality of clinical and laboratory disorders, pathogenetic mechanisms and pharmacotherapy of ASD and coronavirus disease 2019 (COVID-19) are considered.

Key words: adult Still's disease, interleukin 1, COVID-19, canakinumab, biologics

For citation: Nasonov EL, Feist E. Adult Still's disease: New horizons. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):645–665 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-643-663

По современным представлениям, иммуновоспалительные заболевания (ИВЗ) человека в зависимости от преобладающих механизмов активации иммунитета условно разделяются на две основные категории: аутоиммунные и аутовоспалительные [1, 2]. Тем не менее, между этими ведущими формами иммунопатологии человека много общего в отношении как спектра клинических проявлений, так и «триггерных» внешнесредовых и генетических факторов, биомаркеров и медиаторов воспаления и подходов к фармакотерапии [2–4]. Поэтому большинство ИВЗ имеют черты как аутоиммунной, так и аутовоспалительной патологии («mixed pattern»). Возможность трансформации одной формы иммунопатологического процесса в другую в процессе прогрессирования болезней и/или под влиянием лекарственной терапии составляет патогенетическую основу формирования разнообразных фенотипов и эндотипов в рамках отдельных ИВЗ и развития «парадоксальных» нежелательных лекарственных реакций (НЛР)

[5–10]. Предполагается, что гиперпродукция цитокинов, относящихся к семейству интерлейкина (ИЛ) 1, во многом определяет «перекрест» между механизмами аутоиммунного воспаления и аутовоспаления.

В спектре заболеваний, развитие которых в первую очередь связано с аутовоспалением, особое место занимает болезнь Стилла, впервые описанная английским педиатром Джорджем Фредериком Стиллом (George Frederic Still) в 1897 году у детей [11] и английским ревматологом Эриком Байуотерсом (Eric George Laphorne Bywaters) – в 1971 году у взрослых [12]. 2021 год является юбилейным, ознаменовавшим 50-летие с момента перво-го описания болезни Стилла взрослых (AOSD, adult-onset Still's disease).

В настоящее время болезнь Стилла у детей (системный ювенильный идиопатический артрит (ЮИА)) и болезнь Стилла взрослых (БСВ) рассматриваются как системные аутовоспалительные заболевания неизвестной этиологии [13]. В основе этих заболеваний лежат сходные

Контакты: Насонов Евгений Львович,
nasonov@irramn.ru

Contacts:
Evgeny Nasonov,
nasonov@irramn.ru

Поступила 18.10.2021

Принята 25.10.2021

иммунопатогенетические механизмы, обусловленные сложным взаимодействием генетических и внешнесредовых факторов [14–18]. БСВ относится к числу орфанных заболеваний, ее годовая частота колеблется от 0,16 до 0,62 на 100 000 человек, распространенность – от 1 до 24 случаев на 1 млн человек. Развивается БСВ с одинаковой частотой у женщин и у мужчин среднего возраста [18].

Этиология и патогенез

Иммунопатологические процессы, лежащие в основе БСВ, являются предметом интенсивных исследований [18]. БСВ относится к категории полигенных заболеваний, не связанных с семейной предрасположенностью. Хотя в различных этнических группах описана связь между носительством широкого спектра генетических маркеров и риском БСВ, включая молекулы главного комплекса гистосовместимости (ГКГ): HLA-Bw35, B17, B18, B35, DR2, DR4, DQ1, DRw6, DRB1, DQB1, – а также генов ИЛ-18, сывороточного амилоидного белка A1, макрофагального ингибиторного фактора (МИФ), значение этих связей требует дальнейшего изучения [18]. Среди относительно новых генетических маркеров привлекает внимание семейство LIR (leukocyte immunoglobulin-like receptor) – лейкоцитарных иммуноглобулино-подобных ингибиторных и активаторных рецепторов, относящихся к HLA класса I [19]. Делеция гена функционально активного LILRA3 (SNP rs103294) и увеличение концентрации его растворимой формы в кровяном русле ассоциируются с клинической и лабораторной активностью БСВ [20].

При БСВ (как и при других аутовоспалительных заболеваниях) ведущие механизмы патогенеза связаны с реакциями врожденного иммунитета, основными компонентами которого являются клетки миелоидного ряда (моноциты/макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, естественные киллерные (ЕК) клетки, и др.) [21]. Эти клетки, экспрессируя PRRs (pattern recognition receptors, паттерн-распознающие рецепторы) – TLRs (Toll-like receptors, толл-подобные рецепторы), NLRs (Nod-like-receptors, Nod-подобные рецепторы), CLEC5A/DAP12 (C-type lectin domain family 5 member A/DNAX activation protein 12), и др., – активируются в ответ на патогенные стимулы («сигналы опасности»), которые определяются как PAMPs (pathogen-associated molecular patterns, патоген-ассоциированные молекулярные паттерны) и DAMPs (damage-associated molecular pattern, молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждениями) [22]. Напомним, что к PAMPs относятся компоненты микробов (например, липополисахарид грамотрицательных бактерий), вирусная односпиральная РНК, DAMPs включают широкий круг молекул, в том числе алармины – HMGB1

(high-mobility group protein B1), ИЛ-33, антимикробный пептид LL-37, ИЛ-1 α , дефенсин, белки теплового шока, белки S100, – а также AGE (advanced glycation end products, конечные продукты гликирования), ДНК, гистоны, растворимый (p) CD163, МИФ, компоненты NETs (neutrophil extracellular traps, нейтрофильные внеклеточные ловушки), и др. Особое значение в инициации БСВ придают TLRs-зависимой сигнализации NLRP3 (NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3) инфламмосомы. Этот процесс заключается в активации каспазы 1, участвующей в расщеплении про-ИЛ-1 β и про-ИЛ-18 в биоактивные, зрелые молекулы. ИЛ-1 и ИЛ-18 обладают разнообразными частично перекрещивающимися провоспалительными эффектами: индуцируют свой собственный синтез за счет механизмов аутоамплификации и других «провоспалительных» цитокинов – фактора некроза опухоли (ФНО) α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, интерферонов (ИФН) типа I, хемокинов, низкомолекулярных медиаторов воспаления (оксид азота и простагландины), экспрессии молекул адгезии на лейкоцитах и эндотелиальных клетках (ЭК); стимулируют гранулопоэз; вызывают деструктивные и катаболические тканевые эффекты; индуцируют лихорадку; участвуют в развитии «общих» «конституциональных» симптомов, «воспалительной» и «нейропатической» боли, потери аппетита, депрессии, усталости, нарушения сна, и др. [6, 7]. Активация макрофагов приводит к избыточному образованию ферритина, который не только выполняет роль внутриклеточного депо железа, но и амплифицирует воспалительные реакции, приводя к развитию так называемого «синдрома гиперферритемии» [23]. Наряду с синдромом активации макрофагов (SAM), являющимся наиболее частым и тяжелым осложнением БСВ, спектр заболеваний, протекающих с синдромом «гиперферритемии», включает катастрофический антифосфолипидный синдром (АФС), септический шок и COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) ассоциированный гипервоспалительный синдром [24–26]. Об активации нейтрофилов свидетельствуют гиперэкспрессия CD64 (Fc γ RI, маркер активации нейтрофилов) и гиперпродукция хемокина ИЛ-8 (CXCL8). Особое значение может иметь образования NETs, продукты которых участвуют в активации NLRP3 инфламмосомы, CD68⁺CD86⁺ макрофагов и стимулируют синтез ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α [27–29]. Параллельно развивается активация приобретенного (адаптивного) Th1- и Th17-типов иммунного ответа [30]. Отмечена связь между уровнем Th1 клеток в периферической крови и концентрацией ИЛ-18, увеличением концентрации растворимых рецепторов II ИЛ-1 (CD25) и числа Th17-клеток, ассоциация между числом CD4⁺ и CD8⁺ эффекторных Т-клеток памяти, CD8⁺

наивных Т-клеток и тяжестью системных проявлений БСВ [31]. Определенное место в иммунопатогенезе БСВ играет дефицит цитотоксической активности ЕК-клеток, ассоциирующийся с гиперпродукцией ИФН- γ , гиперэкспрессией рецепторов ИЛ-12 и ИЛ-15, что приводит к нарушению контроля активации макрофагов и лимфоцитов [32, 33]. Предполагается, что активация оси ИЛ-18/ИФН- γ может участвовать в патогенезе некоторых субтипов САМ/гемофагочитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ) [34, 35]. Обсуждается нарушение механизмов разрешения (resolution) воспаления, однако их значение при БСВ (как и при других ИВЗ) изучено недостаточно [36]. Наряду с дефектами ЕК-клеток, при БСВ наблюдается снижение числа Т-регуляторных клеток (CD4⁺CD25^{high}) и трансформирующего фактора роста (ТФР) β [37], контролирующих интенсивность воспаления. Однако в сыворотках пациентов с БСВ выявляется увеличение концентрации противовоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-10 [38] и ИЛ-37 [39]. При этом ИЛ-10 обладает способностью ингибировать активацию NLRP3 инфламасомы и миграцию нейтрофилов в зону воспаления; оба цитокина подавляют синтез ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α .

В качестве «триггерных» факторов БСВ обсуждается участие чрезвычайно широкого спектра вирусных и бактериальных инфекционных агентов, в том числе, вероятно, и SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), что особенно актуально в период пандемии COVID-19 [40–42]. Например, у пациентов с БСВ весьма характерно обнаружение маркеров цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции: увеличение титров антител к ЦМФ, ДНК-ЦМФ вирусной нагрузки и экспрессии «сенсоров» нуклеиновых кислот IFI6 (interferon inducible gene 6), AIM2 (Absent In Melanoma 2), участвующих в развитии воспаления [43]. Примечательно, что увеличение титров IgM антител к ЦМВ и репликации ДНК-ЦМФ ассоциируется с классическими клиническими проявлениями БСВ (лихорадка, боли в горле, артралгии, сыпь). В других исследованиях было показано, что при БСВ неструктурный белок парвовируса В18, активируя NLRP3 инфламасому, индуцирует экспрессию ИЛ-1 β и ИЛ-18 [44].

Клиническая и лабораторная характеристики

Клинические проявления БСВ гетерогенны, их характеристика детально представлена в серии недавно опубликованных обзоров [18, 45–48]. К основным из них относят фебрильную лихорадку, кожную сыпь, поражение суставов (артрит и артралгия), лимфаденопатию, а также фарингит, миалгию, спленомегалию, гепатит, боли в животе, и др. (табл. 1).

Лихорадка характеризуется подъемами температуры до фебрильных значений (>39°C), обычно развивается ежедневно, с пиками в поздние вечерние и ранние утренние часы, нередко диктует необходимость детального обследования пациентов в рамках дифференциальной диагностики лихорадки неясного генеза [49]. Макулопулезная розового цвета кожная сыпь, нередко эфемерная, локализуется на туловище и конечностях, часто исчезает при нормализации температуры. Типичными лабораторными нарушениями при БСВ являются лейкоцитоз с нейтрофилией, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), концентрации С-реактивного белка (СРБ), печеночных ферментов, гиперферритинемия.

Клиническое течение БСВ условно разделяется на три основных варианта: моноциклическое (19–44%

Таблица 1. Клинические и лабораторные проявления болезни Стилла взрослых [46, 49–57]

Клинические проявления и лабораторные нарушения	Частота, %
Клинические проявления	
Распространенность БСВ у женщин	47,3–72,0
Лихорадка $\geq 39^\circ\text{C}$	84,7–100,0
Сыпь	67,7–79,9
Артралгии/артрит	73,1–93,0
Боли в горле	52,7–62,0
Гепатомегалия	6,6–41,7
Спленомегалия	21,4–66,7
Перикардит	10–21,1
Плеврит	7,1–19,7
Миалгия	32,5–64,6
Пневмония	12,2
Боли в животе	13,6
Лабораторные нарушения	
Лейкоцитоз ($\geq 10000/\text{мм}^3$)	23,6–96,8
Лейкоцитоз ($\geq 15000/\text{мм}^3$)	31,7–93,5
Нейтрофилы $\geq 80\%$	32,0–98,0
Лейкоцитоз + нейтрофилия	73,0–100,0
Нарушение функции печени (увеличение АСТ/АЛТ)	10,4–91,2
Увеличение ЛДГ	69,0–81,5
Анемия ($\text{Hb} \leq 10 \text{ г}\%$)	13,0–74,5
Гипоальбуминемия (альбумин $\leq 3,5 \text{ мг}\%$)	41,0–72,0
Протеинурия	2,9–11,0
Тромбоцитоз (тромбоциты $\geq 40000/\text{мкл}$)	8,0–48,4
Увеличение СОЭ ($\geq 40 \text{ мм}\%$)	68,9–97,0
Увеличение СРБ	91,0–97,0
Гиперферритинемия:	
– ферритин $\geq 1000 \text{ нг}\%$ или в 5 раз выше нормы	34,0–97,6
– ферритин $\geq 3000 \text{ нг}\%$	19,5–60,0
– гликированный ферритин $\geq 80\%$	72,2–79,5

Примечание: АСТ – аспарагиновая трансаминаза; АЛТ – аланиновая трансаминаза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; Hb – гемоглобин; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок

пациентов); полициклическое (10–41% пациентов); хроническое (35–67% пациентов). Анализ вариантов течения, характера осложнений и исходов БСВ позволил выявить ассоциацию с характерным профилем синтеза цитокинов. Выделяют два дихотомически различных субтипа БСВ – системный и суставной [50, 51]. Системный субтип характеризуется лихорадкой, кожной сыпью, гиперпродукцией ИЛ-1 β , ИЛ-18, ИЛ-4, ИФН- α - β , ИФН- γ и гиперферритинемией, неблагоприятным жизненным прогнозом (САМ, мультиорганная недостаточность, и др.); суставной субтип – развитием деструктивного артрита, напоминающего ревматоидный артрит (РА), гиперпродукцией ИЛ-17, ИЛ-23, ИЛ-6, ФНО- α , низким уровнем ИФН- γ и ферритина. Очевидно, что такое подразделение БСВ на субтипы является условным, поскольку развитие САМ, характерного осложнения именно для системного варианта, ассоциируется с гиперпродукцией ИЛ-6. В других исследованиях выделены такие два субтипа БСВ, как «не-РА субтип», характеризующийся системным воспалением, и «РА-подобный» субтип, проявляющийся двухсторонним симметричным эрозивным артритом [52], наиболее часто радиокарпальных и карпальных суставов, в отсутствие поражения пястнофаланговых и проксимальных межфаланговых суставов. Совсем недавно на основании анализа возраста пациентов

Таблица 2. Тяжелые осложнения болезни Стилла взрослых [46, 48, 57]

Осложнения	Частота, %	Клинические симптомы
Реактивный ГЛГ/САМ	7,0–83,3	– высокая температура (>38,6°C), стойкая лихорадка – периферическая лимфаденопатия, гепатомегалия, спленомегалия – полиморфная кожная сыпь – поражение нескольких органов (легкие, ЦНС, ЖКТ, почки, кровотечение) – быстрое нарушение гематологических показателей: снижение числа лейкоцитов и нейтрофилов, анемия, тромбоцитопения
Диссеминированная внутрисосудистая коагулопатия	0,9–7	– гематомы, кровотечения – тромбозы – мультиорганная недостаточность: ОРДС, плеврит, миокардит, легочная эмболия, кишечное кровотечение, поражение ЦНС
Тромботическая микроангиопатия	1,0	– острое нарушение зрения – слабость – спутанность сознания, судороги, кома – кожная гангрена – аритмия, связанная с повреждением миокарда – мультиорганная недостаточность
Фулминантный гепатит	10,5	– потеря аппетита, усталость – желтуха – гепатомегалия – боли в правых отделах живота – кровотечение (редко) – увеличение уровня печеночных ферментов
Поражение сердца	–	– перикардит, иногда рецидивирующий (21,0%) – тампонада сердца (15,8%) – миокардит (1,9–21,1%) – эндокардит (очень редко)
Легочная артериальная гипертензия	–	– одышка (ведущий симптом) – усталость, головокружение – синкопе – ОРДС (3,0–21,1%)
Поражение легких	–	– плеврит – интерстициальное заболевание легких (1,9%) с или без ОРДС – асептическая эмпиема – диффузные альвеолярные геморрагии
ОРДС	3,0–21,1	
АА-амилоидоз	1,0	– почечная недостаточность, протеинурия, отеки, водянка – ортостатическая гипотензия, нефропатия
Панцитопения	5,7	

Примечание: ГЛГ – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз; САМ – синдром активации макрофагов; ЦНС – центральная нервная система; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

в дебюте болезни, биомаркеров воспаления, системного (балльного) счета активности (ССА) и исходов были выделены четыре фенотипические подгруппы (кластера) БСВ [53]. Имеет свои особенности и БСВ, развивающийся в пожилом возрасте [54], который чаще встречается у женщин, характеризуется высокой частотой САМ и наличием своеобразной зудящей кожной сыпи [54].

К прогностическим факторам риска системных проявления БСВ относят лихорадку (>39°C), увеличение уровня печеночных ферментов, СРБ, тромбоцитопению, в то время как женский пол, дебют заболевания с полиартрита, зависимость от глюкокортикоидной (ГК) терапии [51, 55] и стойкое увеличение концентрации ферритина [56] ассоциируются с хроническим течением с преимущественным поражением суставов [51, 55].

Осложнения и редкие клинические проявления

У пациентов с БСВ наблюдается развитие тяжелых, потенциально смертельных осложнений, что диктует необходимость ранней диагностики этого заболевания (табл. 2).

Среди тяжелых осложнений БСВ особое внимание привлекает САМ как вариант синдрома «цитокинового шторма» [26, 58–60], являющийся основной причиной

летальности. К предикторам развития САМ при БСВ относят поражение печени, тромбоцитопению, увеличение концентрации печеночных ферментов, триглицеридов, ферритина и выявление гемафагоцитоза при пункции костного мозга, а также гиперфибриногемии и спленомегалию [61].

Критерии диагноза и активности

Несмотря на разработку диагностических критериев [62, 63] (табл. 3) и их валидацию [64], для подтверждения диагноза БСВ нередко необходимо проведение сложной дифференциальной диагностики с другими ИВЗ, инфекциями (особенно с сепсисом), злокачественными новообразованиями.

Для оценки активности БСВ J. Pouchot и соавт. [65] разработали системный (балльный) счет активности, включающий 12 признаков: лихорадка, сыпь, плеврит, пневмония, перикардит, гепатомегалия или увеличение концентрации печеночных ферментов, спленомегалия, лимфаденопатия, боли в горле, миалгии, боли в животе, число лейкоцитов >150000/мм³. Значение индекса ≥7, наличие осложнений, связанных с БСВ (САМ, почечная недостаточности, миокардит), и коморбидности

Таблица 3. Классификационные критерии болезни Стилла взрослых

Yamaguchi M. и соавт. [62]	Fautrel B. и соавт. [63]
«Большие» критерии: · лихорадка >39°C, интермиттирующая в течение ≥1 нед. · артралгии ≥2 нед. · характерная сыпь · лейкоциты >10000/мм (>80% гранулоциты)	«Большие» критерии: · лихорадка с пиком ≥39°C · артралгии · транзиторная эритема · фарингит · гранулоциты ≥80% · гликозилированный ферритин ≤20%
«Малые» критерии: · боль в горле · лимфаденопатия и/или спленомегалия · повышение печеночных ферментов · отрицательные АНФ и РФ	«Малые» критерии: · макулопапулезная сыпь · лейкоциты ≥10000/мм
Критерии исключения: отсутствие инфекции, особенно сепсиса и вируса Эпштейн – Барр, злокачественных новообразований (лимфомы) и воспалительных заболеваний (узелковый полиартериит)	Нет
Диагноз: по крайней мере 5 критериев, включая 2 больших критерия, при отсутствии критериев исключения	Диагноз: 4 «больших» критерия или 3 «больших» критерия + 2 «малых» критерия
Чувствительность – 96,3%; специфичность – 98,2%; PPV – 94,6%; NPV – 99,3% Модифицированные критерии Yamaguchi: критерии Yamaguchi + ферритин > ВГН: чувствительность – 100%; специфичность – 97,1%; PPV – 87,1%; NPV – 100% Альтернативные модифицированные критерии Yamaguchi: критерии Yamaguchi + гликозилированный ферритин ≤20%: чувствительность – 98,2%; специфичность – 98,6%; PPV – 93,0%; NPV – 99,6% [64]	Чувствительность – 87,0%; специфичность – 98,8%; PPV – 88,7%; NPV – 97,5% [64]

Примечание: АНФ – антинуклеарный фактор; РФ – ревматоидный фактор; PPV – positive predictive value (положительная прогностическая значимость); NPV – negative predictive value (отрицательная прогностическая значимость); ВГН – верхняя граница нормы

(кардиоваскулярная патология, поражение щитовидной железы и печени, сахарный диабет 2-го типа, остеопороз) ассоциируются с неблагоприятным прогнозом [66]. М. Rau и соавт. [67] модифицировали ССА, включив в него концентрацию ферритина в сыворотке >3000 мкг/л. Модифицированный ССА ≥4 баллов обладает 92%-й чувствительностью и 93%-й специфичностью для диагностики активного БСВ и дифференциальной диагностики с сепсисом.

Лабораторные биомаркеры

Прогресс в лечении иммуновоспалительных ревматических заболеваний в целом и БСВ в частности зависит не только от внедрения новых мощных и безопасных лекарственных препаратов, но и от совершенствования подходов к их выбору и тактики терапии [68]. Важным аспектом персонализации терапии является изучение

лабораторных биомаркеров, которые условно подразделяются на три основные категории [69, 70]:

- диагностические биомаркеры: ранняя диагностика ИВЗ;
- прогностические биомаркеры: исходы ИВЗ;
- фармакотерапевтические (theranostic) биомаркеры: динамика активности и прогнозирование эффективности терапии и риск развития НЛР.

Общая характеристика и клиническое значение лабораторных биомаркеров при БСВ суммированы в таблице 4. Анализ полученных результатов свидетельствует о чрезвычайном разнообразии исследований, касающихся основных характеристик лабораторных биомаркеров в направлении совершенствования диагностики и прогнозирования исходов БСВ. Патологические значения подавляющего большинства биомаркеров в большей или меньшей степени коррелируют с клиническими и/или лабораторными (СРБ, ферритин) показателями активности БСВ. Целесообразность

Таблица 4. Лабораторные биомаркеры болезни Стилла взрослых

Биомаркеры	Характеристика	Диагностика	Активность	Прогноз
Острофазовые белки				
СРБ [71, 72]	Острофазовый белок	нд	+	Предиктор летальности · ОШ=2,155 (p=0,007) · ROC-анализ Пороговое значение ≥68,7 мг/л: чувствительность – 80%; специфичность – 65%
LRG1 [73]	Острофазовый белок	ROC-анализ Пороговое значение – 67,9 нг/мл: чувствительность – 92,3%; специфичность – 97,9%	Корреляция с ССА, концентрацией СРБ, ЛДГ, ферритина	нд
Ферритин [71, 72, 74]	Белковый комплекс, выполняющий роль основного внутриклеточного депо железа	ROC-анализ Пороговое значение >5 норм (>1000 мкг/мл): чувствительность – 40,8%, специфичность – 80%	Высокий уровень ассоциируется с системным вариантом БСВ	Предиктор развития САМ: · ОШ=1,971 (p=0,002); · Пороговое значение >1225 нг/мл: чувствительность – 88%; специфичность – 57%
Сывороточный амилоидный белок А [71]	Острофазовый белок	нд	нд	Риск амилоидоза

Биомаркеры	Характеристика	Диагностика	Активность	Прогноз
Семейство кальций-связывающих белков S100				
Кальпротектин (MRP8/14; S100A8/A9) [75–77]	Участвуют в развитии воспаления и регуляции иммунитета	ROC-анализ Пороговое значение $\geq 45,488$ нг/мл: чувствительность – 63,0%; специфичность – 80,1%	Корреляция с ферритином, отрицательная корреляция с гемоглобином	Снижение концентрации на фоне эффективной терапии
S100A12 [78]		–	Корреляция с ССА, СОЭ, концентрацией СРБ	нд
Маркеры сепсиса				
Прокальцитонин [79–81]	Прогормон (предшественник кальцитонина) участвует в метаболизме кальция; при тяжелых инфекциях увеличение синтеза ассоциируется с гиперпродукцией ИЛ-6 и ФНО- α	Исключение сепсиса	Умеренное повышение при высокой активности воспаления	нд
Цитокины, их рецепторы и хемокины				
ИЛ-18 [76, 82–87]	Провоспалительный цитокин семейства ИЛ-1	ROC-анализ Пороговое значение: · ≥ 150 нг/Л: чувствительность – 88%; специфичность – 78% · ≥ 366 нг/мл: чувствительность – 91,7%; специфичность – 99,1% · ≥ 5000 нг/мл: чувствительность – 63,3%; специфичность – 96,9% Дифференциальная диагностика с сепсисом ROC-анализ: 1. Пороговое значение ИЛ-18 – 148,9 пг/мл. Чувствительность – 88,6%; специфичность – 78,3%. 2. Пороговое значение ИЛ-18 – 543 пг/мл, FGF-2 – 36,2 пг/мл. Чувствительность – 100%; специфичность – 72,2%; диагностическая аккуратность – 93,8%. 3. Комбинация ИЛ-18 и ферритина позволяет дифференцировать БСВ от сепсиса. Чувствительность – 96,15%; специфичность – 100%; диагностическая аккуратность – 97,67%.	Корреляция с ССА, СОЭ, концентрацией ферритина, АСТ, ЛДГ	Увеличение концентрации ассоциируется с РЛГ, гепатитом, резистентностью к ГК
ИЛ-33/ST2 [88]	Член семейства ИЛ-1, лиганд орфанного рецептора ST2, участвует в патогенезе ИВРЗ и др.	–	Корреляция с ССА, СОЭ, концентрацией ферритина и АСТ; -pST2 – с концентрацией ферритина	нд
ИЛ-37 [39, 87]	Член семейства ИЛ-1, ингибирует иммунный ответ	нд	Корреляция с лихорадкой, артралгией, миалгией кожной сыпью, лимфаденопатией, спленомегалией, гепатомегалией, плевритом, лейкоцитозом	нд
ИЛ-10 [38]	Антивоспалительный цитокин	нд	Корреляция с ССА, СОЭ, концентрацией СРБ, ферритина, ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-18, ФНО- α , лихорадкой, болями в горле, лимфаденопатией, спленомегалией, артралгией	нд
ИЛ-6 [55, 89, 90]	Провоспалительный и иммунорегуляторный цитокины	нд	Корреляция с активностью	Высокий уровень ассоциируется с РЛГ и поражением суставов
ИЛ-2 рецептор [91]	Маркер активации Т- и В-клеток	нд	Корреляция с активностью при суставной форме БСВ	нд

Биомаркеры	Характеристика	Диагностика	Активность	Прогноз
ИЛ-1 рецепторный антагонист [92]	Интерferирует с сигнализацией ИЛ-1	нд	Корреляция с активностью	нд
МИФ [93, 94]	Цитокин, участвующий в клеточном иммунном ответе, иммунорегуляции и воспалении	нд	Корреляция с болями в горле, миалгией, спленомегалией, плевритом, клинической тяжестью и активностью	нд
Интерферон-γ и ИФН-зависимые хемокины				
ИФН- γ [90, 95]	Регулирует врожденный и приобретенный иммунитет	нд	нд	нд
CXCL10 (IP-10) [96, 97]	Хемокин: хемоаттрактант для иммунных клеток, регулирует их адгезию к ЭК	нд	Корреляция с ССА, сыпью, концентрацией ферритина	нд
CXCL13 [96]	Хемокин семейства СХС участвует в развитии воспаления и иммунного ответа	нд	Корреляция с ССА, концентрацией гемоглобина, СРБ, ферритина, альбумина	нд
Колонистимулирующие факторы				
Г-КСФ [98]	КСФ, стимулирующий выживание, дифференцировку и функциональную активность предшественников нейтрофилов и зрелых нейтрофилов	нд	Корреляция с ССА, СОЭ, числом циркулирующих нейтрофилов, соотношением нейтрофилов и лимфоцитов, числом гранулоцитов низкой плотности, концентрацией СРБ, ферритина	нд
М-КСФ [99, 100]	КСФ, стимулирующий дифференцировку и активацию макрофагов	нд	Корреляция с ССА \geq 6, системным субтипом и rs111020224TT генотипом	нд
Другие сывороточные биомаркеры				
CD163 [101]	Маркер активации макрофагов	нд	Корреляция с концентрацией ферритина	нд
AGE и RAGE [102]	Медиаторы воспаления	нд	Корреляция с ССА, сыпью, концентрацией ферритина, СРБ	Высокий уровень ассоциируется с полициклическим или суставным вариантами БСВ
ICAM1 [103]	Маркер активации ЭК	нд	Корреляция с ССА, концентрацией ферритина, ИЛ-18	Предиктор нарушения функции печени
TREM-1 [104]	Член суперсемейства иммуноглобулинов, участвует в амплификации воспалительных сигналов и стимулирует синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов	нд	Корреляция с ССА, концентрацией ферритина, СРБ, ИЛ-1 β , ИЛ-6, числом лейкоцитов	Предиктор (независимый фактор риска) хронического течения: пороговое значение >526,4475 пг/мл
HMGB1 [105]	Индукцирует DAMPs ассоциированный воспалительный ответ		Корреляция с ССА, болями в горле и сыпью, концентрацией СРБ	
HBP [106]	Сериновая протеаза нейтрофилов; увеличение концентрации при сепсисе, ОРДС и др.	нд	Увеличение концентрации при активной БСВ по сравнению с неактивной БСВ. ROC-анализ Пороговое значение – 35,59 нг/мл: чувствительность – 0,811; специфичность – 0,811	Дифференциальная диагностика с сепсисом. ROC-анализ (площадь под кривой – 0,653) Пороговое значение – 365,1 нг/мл: чувствительность – 0,759; специфичность – 0,552
VEGF-C [107]	Фактор роста, стимулирующий васкулогенез и ангиогенез	ROC-анализ (площадь под кривой – 0,8145) Чувствительность – 0,7097; специфичность – 0,5500	Корреляция с лихорадкой, артралгией, кожной сыпью, болями в горле, лимфаденопатией, спленомегалией, гепатомегалией, плевритом	нд
НО-1 [74]	Фермент, разрушающий небелковую часть молекулы гемоглобина	ROC-анализ Пороговое значение >30,2 нг/мл: чувствительность – 84,8%; специфичность – 83,3%	Увеличение концентрации >30,2 нг/мл коррелирует с обострением	нд

Биомаркеры	Характеристика	Диагностика	Активность	Прогноз
LCN2 [108]	Суперсемейство липокалинов: бактерицидные свойства, участие в регуляции воспаления и роста клеток	нд	Корреляция с ССА, уровнем лейкоцитов, развитием САМ, увеличением СОЭ, концентрацией СРБ, ферритина, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18, но не ФНО- α	Предиктор поражения печени ROC-анализ (площадь под кривой – 0,8533) Пороговое значение – 86,86 пг/мл: чувствительность – 77,78%; специфичность – 78,43%
CIRP [109]	Представитель семейства белков холодового шока, провоспалительная молекула	нд	Корреляция с ССА, концентрацией ферритина и ИЛ-18	нд
Gal-9/TIM-3 [110]	Gal-9 лиганд TIM-3, обеспечивает сигнал для иммунной супрессии, индуцируя апоптоз Т-клеток и ЕК-клеток	нд	Корреляция с ССА, концентрацией ИЛ-18, ферритина	нд
β 2-микроглобулин [111]	Полипептид, участвующий в иммунном ответе	нд	Корреляция с уровнем ЛДГ, продуктов деградации фибриногена, Д-димера, развитием гемофагоцитарного синдрома	нд
Микро-РНК				
miR-134 [112]	Иммунный регулятор, подавляющий пост-транскрипционную экспрессию мРНК	нд	Корреляция с ССА	нд
miR-142-5p, +miR-101-3p, +miR-29a-3p [113]		ROC-анализ (площадь под кривой – 0,8250)	Корреляция с ССА, лихорадкой, болями в горле, артралгией, миалгией, концентраций ФНО- α и ИЛ-6	Дифференциальная диагностика с сепсисом ROC-анализ (площадь под кривой – 0,8533) Чувствительность – 0,88; специфичность – 0,8095
Иммунные клетки				
Комбинированные биомаркеры (ферритин, лимфоциты, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов и тромбоцитов и лимфоцитов) [114]		нд	нд	Дифференциальная диагностика с сепсисом ROC-анализ (площадь под кривой – 0,676) Чувствительность – 67,3%; специфичность – 92,3%
Гранулоциты низкой плотности [115]	Провоспалительный субтип нейтрофилов	нд	Увеличение содержания коррелирует с ССА, СОЭ, концентрацией СРБ, ИЛ-6	нд
NETs (citH3-DNA, NE-DNA, MPO-DNA, cfDNA) [29]	Тип программируемой клеточной гибели нейтрофилов, индуцирующий синтез провоспалительных цитокинов	ROC-анализ (площадь под кривой – 0,880) Чувствительность – 87,5%; специфичность – 88,5%	Корреляция с ССА и клиническими проявлениями БСВ Корреляция с концентрацией цитокинов: · citH3-DNA/cfDNA – с ИЛ-1 β , ИЛ-10, ИЛ-18; · MPO-DNA – с ИЛ-1 β и ИЛ-10; · NE-DNA – с ИЛ-10, ИЛ-18	Прогнозирование резистентности к ГК ROC-анализ (площадь под кривой – 0,917) Чувствительность – 100%; специфичность – 83,3%
NLRP3 инфламасома (экспрессия иРНК в лейкоцитах) [116]	Регуляция каспазы 1, образование активных форм ИЛ-1 и ИЛ-18	нд	Корреляция с активностью ССА	нд
CLEC5A/DAP12 (экспрессия иРНК в лейкоцитах и уровень в сыворотке) [117]	Участует в развитии воспаления	нд	Корреляция с ССА, концентрацией ИЛ-1 β и ИЛ-18; увеличение концентрации при системной форме БСВ по сравнению с суставной формой	нд
CD64 [118]	Высокоаффинный рецептор для IgG и IgG-иммунных комплексов, экспрессирующийся на макрофагах и моноцитах, участвующий в развитии иммунного ответа	нд	ROC-анализ Пороговое значение 31,796 молекула/клетка позволяет дифференцировать активную БСВ от неактивной: чувствительность и специфичность – 100%	нд

Биомаркеры	Характеристика	Диагностика	Активность	Прогноз
Мочевые биомаркеры				
LRG1, ORM1, ORM2 [119]	Острофазовые белки	ROC-анализ LRG1: площадь под кривой – 0,7 ($p < 0,0001$); ORM1: площадь под кривой – 873 ($p < 0,0001$); ORM2: площадь под кривой – 0,736 ($p < 0,0001$)	Корреляция с ССА, лимфаденопатией, пневмонией, перикардитом, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18 (LRG1), перикардитом, пневмонией, ИЛ-1 β (ORM1)	нд

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; нд – нет данных; ОШ – отношение шансов; ROC – receiver operating characteristic, рабочая характеристика приемника; LRG – leucine-rich $\alpha 2$ -glycoprotein; ССА – системный счет активности; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; БСВ – болезнь Стилла взрослых; САМ – синдром активации макрофагов; MRP – myeloid-related protein; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ИЛ – интерлейкин; ФНО- α – фактор некроза опухоли α ; FGF – fibroblast growth factor, фактор роста фибробластов; АСТ – аспарагиновая трансминаза; РЛГ – ; ГК – глюкокортикоиды; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; МИФ – макрофагальный ингибиторный фактор; ИФН – интерферон; CXCL – C-X-C motif chemokine ligand; IP-10 – interferon gamma-induced protein 10; ЭК – эндотелиальные клетки; Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; КСФ – колониестимулирующий фактор; М-КСФ – колониестимулирующий фактор; AGE – advanced glycation end products, конечные продукты гликирования; RAGE – receptor for advanced glycation end products, рецептор конечных продуктов гликирования; ICAM1 – intercellular adhesion molecule 1; TREM-1 – triggering receptor expressed on myeloid cells 1; HMGB1 – High-mobility group box-1; DAMPs – damage-associated molecular pattern, молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждениями; НБР – heparin-binding protein; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; VEGF-C – vascular endothelial growth factor C; HO – heme oxygenase; LCN – lipocalin; CIRP – cold-inducible RNA-binding protein; ЕК-клетки – естественные киллерные клетки; мРНК – матричная РНК; NETs – neutrophil extracellular traps, нейтрофильные внеклеточные ловушки; citH3 – citrullinated histone 3; NE – neutrophil elastase; МРО – myeloperoxidase; иРНК – информационная РНК; ORM – orosomucoid

их рутинного применения для оценки активности БСВ требует валидации и дополнительных исследований. В настоящее время наряду с СРБ и ферритином наиболее перспективным представляется определение ИЛ-18, что, вероятно, позволит улучшить диагностику БСВ, дать более полную характеристику активности воспаления и риска развития осложнений, в том числе САМ.

Лечение

Лечение БСВ включает применение широкого спектра противовоспалительных препаратов, при назначении

которых следует учитывать множество факторов, включая фазу заболевания (индукционная терапия в дебюте болезни, рациональная поддерживающая терапия, лечение обострений), преобладающие клинические проявления (системные артикулярные) и риск развития осложнений [46, 120–123] (табл. 5).

К препаратам первой линии относят нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды, метотрексат (МТ), которые особенно эффективны при моноциклическом варианте БСВ и иногда приводят к ремиссии. ГК продолжают оставаться основным методом

Таблица 5. Фармакотерапия болезни Стилла взрослых

Линии терапии	Терапия	Достоинства	Недостатки
1-я линия	НПВП и ГК	– Моноциклический вариант течения – Лечение ГК ассоциируется с развитием ремиссии у 65% пациентов	Недостаточная эффективность при полициклическом и суставном вариантах: – НПВП эффективны менее чем у 20% пациентов; – ГК-зависимость – у 45% пациентов; – медленное развитие эффекта, особенно при системном варианте БСВ; – возможность развития НЛР, требующих мониторинга
	Метотрексат	Стероид-сберегающий эффект	
2-я линия	Ингибиторы ИЛ-1: – анакинра [124–126] – мАТ к ИЛ-1 β (канакинумаб) (табл. 6)	– Эффективны в качестве препаратов «первого ряда» и при рефрактерном течении БСВ и САМ (полициклический и системный) – Относительная безопасность – Официальная регистрация	– Обострение после прерывания лечения, особенно анакинрой – Инфекционные НЛР на фоне канакинумаба чаще, чем на фоне анакинры – На фоне лечения канакинумабом возможно развитие САМ
3-я линия	Ингибиторы ИЛ-6: – тоцилизумаб [127–129]	– Эффективность подтверждена в РПКИ – Эффективны в отношении поражения суставов	
4-я линия	Ингибиторы ФНО- α [121]	Эффективность продемонстрирована в клинических наблюдениях	Официальная регистрация в России не получена
	Анти-В-клеточная терапия: – ритуксимаб [130–133]	Эффективность продемонстрирована в клинических наблюдениях	
	Блокада ко-стимуляции Т-клеток: – абатацепт [134, 135]	Эффективность продемонстрирована в клинических наблюдениях	
	Ингибиторы JAK: – тофацитиниб [136, 137]	Эффективность продемонстрирована в открытом исследовании	
	Ингибиторы JAK: – барицитиниб [138]	Данные противоречивы	
	Ингибитор ИЛ-18: – тадекининг [139, 140]	Эффективность продемонстрирована в РПКИ фазы II	
мАТ к ИФН- γ : – эмалпумаб [141, 142]	Эффективность продемонстрирована в клинических наблюдениях		

Линии терапии	Терапия	Достоинства	Недостатки
Синдром активации макрофагов	Пульс-терапия ГК + в/в иммуноглобулин + ингибиторы ИЛ-1, или ингибиторы ИЛ-6, или ингибиторы ИЛ-18, или ингибиторы ИФН-γ [46, 121]	Клинические наблюдения	

Примечание: НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ГК – глюкокортикоиды; БСВ – болезнь Стилла взрослых; НЛР – нежелательная лекарственная реакция; ИЛ – интерлейкин; МАТ – моноклональные антитела; САМ – синдром активации макрофагов; РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; JAK – Janus kinase; ИФН – интерферон

фармакотерапии БСВ, однако примерно у трети пациентов наблюдается недостаточная эффективность ГК и базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), что позволяет выделить рефрактерный вариант течения заболевания [121].

Это послужило основанием для применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), среди которых особое внимание привлечено к ингибиторам ИЛ-1, в первую очередь канакинумабу, официально зарегистрированному в России для лечения БСВ. Напомним, что канакинумаб – это полностью человеческие высокоспецифичные моноклональные антитела (МАТ) к ИЛ-1β человека [143, 144], не взаимодействует с другими представителями семейства ИЛ-1, включая ИЛ-1α и рецепторный антагонист (Ра) ИЛ-1. По данным фармакокинетических и фармакодинамических исследований, объем распределения и клиренс канакинумаба не зависят от возраста больных с коррекцией на массу тела [145]. Для лечения болезни Стилла детей (вес >7,5 кг) и взрослых рекомендуемая доза канакинумаба составляет 4 мг/кг (максимальная доза – 300 мг) 1 раз в 4 или 8 недель.

Данные клинических исследований, касающиеся эффективности и безопасности канакинумаба при БСВ,

суммированы в серии обзоров [146–148] (табл. 6). По данным систематического обзора [146], «полный ответ» (исчезновение всех клинических проявлений, включая лихорадку, кожную сыпь, артралгии/артрит, лимфаденопатию, гепатоспленомегалию, лейкоцитоз, лабораторные нарушения) имел место у 68,7% пациентов; «частичный эффект» – у 16,2% пациентов; у 15,1% пациентов улучшение отсутствовало или имело место развитие НЛР. В большинстве исследований отмечено положительное влияние терапии канакинумабом на лейкоцитоз (у 73,8% пациентов), снижение СОЭ (у 88,9%), уровня ферритина (у 87,9%) и СРБ (у 95,4%). Особенно большое значение может иметь стероид-сберегающий эффект (отмена или снижение дозы ГК) канакинумаба, который имел место у 65,6% пациентов.

Специального обсуждения заслуживают результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (РПКИ) фазы II CONSIDER (Canakinumab for Treatment of Adult-Onset Still’s Disease to Achieve Reduction of Arthritic Manifestation) [162], анализ материалов которого продемонстрировал снижение DAS28-СОЭ у 66,7% пациентов, лихорадки – у 77,8% пациентов.

Таблица 6. Эффективность и безопасность канакинумаба при болезни Стилла взрослых

Авторы	Тип исследования (n)	Предшествующая терапия	Показания	Эффективность	НЛР
Kontzias A., Efthimiou P. [149]	Серия случаев (n=2)	Анакинра Рилонцефт	Недостаточный клинический эффект предшествующей терапии Рецидивы обострений Невозможность снизить дозу ГК	Ремиссия системных и суставных проявлений Снижение СОЭ, концентрации ферритина и СРБ ГК-сберегающий эффект	Транзиторная диарея (1 пациент)
Banse C., et al. [150]	Описание случая (n=1)	Инфликсимаб Анакинра Тоцилизумаб	Недостаточный клинический эффект предшествующей терапии Меланома	Нет эффекта	Боли в животе, одышка, САМ (после 2-й инфузии)
Eriksson P., et al. [151]	Описание случая (n=1)	Анакинра Этанерцепт Тоцилизумаб	Тяжелые НЛР Недостаточный клинический эффект предшествующей терапии Невозможность снизить дозу ГК	Ремиссия системных и суставных проявлений Снижение концентрации СРБ и ферритина Нормализация лейкоцитов Отмена ГК	Нет
Barsotti S., et al. [152]	Описание случая (n=1)	Анакинра Адалimumаб Этанерцепт Тоцилизумаб	Тяжелые НЛР Недостаточный клинический эффект предшествующей терапии Невозможность снизить дозу ГК	Ремиссия системных проявлений ГК-сберегающий эффект	Нет
Lo Gullo A., et al. [153]	Описание случая (n=1)	Анакинра Инфликсимаб Тоцилизумаб	Тяжелые НЛР Недостаточный клинический эффект предшествующей терапии Невозможность снизить дозу ГК	Ремиссия системных и суставных проявлений Обострение артрита, потребовавшее увеличения дозы ГК Снижение МСОЭ и СРБ ГК-сберегающий эффект	Нет
Rossi-Semerano L., et al. [154]	Национальное наблюдательное исследование (n=2)	Анакинра	Недостаточный клинический эффект предшествующей терапии	Нет эффекта (1 пациент) Ремиссия системных и суставных проявлений (1 пациент)	Нет

Авторы	Тип исследования (n)	Предшествующая терапия	Показания	Эффективность	НЛР
Colafrancesco S., et al. [155]	Национальное ретроспективное наблюдательное исследование (n=2)	Анакинра Инфликсимаб Этанерцепт Адалimumаб Тоцилизумаб	Плацебо	Ремиссия системных и суставных проявлений (3/4 пациентов) Нормализация СОЭ и ферритина (2/3 пациентов) Снижение концентрации СРБ (3/4 пациентов) ГК-сберегающий эффект Отмена терапии через 9 мес. у 1 пациента с хроническим артритом в связи со стойкой лихорадкой, артритом, лимфаденопатией	Нет
Feist E., et al. [156]	Суммарный анализ РПКИ при ЮИА (n=29)	Плацебо	Диагноз системный ЮИА Активный артрит Лихорадка СРБ > 30 мг/д	Через 85 дней эффект по aACR $\geq 70\%$ (72,2% пациентов), по JIA-ACR – 66,7% Нарастающее улучшение суставных проявлений начиная с 15-го (29 пациентов) по 85-й (16 пациентов) дни Снижение числа активных суставов Снижение числа суставов с ограниченной подвижностью Через 85 дней среднее снижение индекса DAS28-СРБ до 3,50 Ремиссия интермиттирующей лихорадки через 15 дней у 17/28 пациентов, через 85 дней – у 25/25 пациентов Снижение концентрации СРБ через 15 дней у 26 пациентов, через 85 дней – у 23 пациентов	У 6/31 – отмена из-за НЛР У 27/31 – по крайней мере 1 НЛР Тяжелые НЛР – у 9/31: САМ и обострение
Schwartz C., et al. [157]	Описание случая (n=1)	Адалimumаб Абатацепт Анакинра Тоцилизумаб	Недостаточный клинический эффект предшествующей терапии	Ремиссия системных и суставных проявлений	Нет
Breillat P., et al. [158]	Описание случая (n=1)	Тоцилизумаб Анакинра	Отмена тоцилизумаба из-за осложнений Недостаточный клинический эффект предшествующей терапии Тяжелый дакриoadенит	Ремиссия системных и суставных проявлений Нормализация ферритина и СРБ ГК-сберегающий эффект	Нет
Cavalli G., et al. [159]	Описание случая (n=4)	Нет данных	Недостаточный клинический эффект предшествующей терапии	Ремиссия системных и суставных проявлений Снижение СОЭ, ферритина и СРБ ГК-сберегающий эффект Отмена ГК (2 пациента)	Нет
Chamseddin B., et al. [160]	Описание случая (n=1)	Анакинра Тоцилизумаб	Недостаточный клинический эффект предшествующей терапии	Ремиссия системных и суставных проявлений, включая САМ и сыпь Улучшение функционального статуса Нормализация СОЭ, ферритина и СРБ ГК-сберегающий эффект	
Kiltz U., et al. [140]	Описание случая (n=1)	Тадекининг альфа	Доступность препарата	Обострение при снижении дозы ГК Контроль активности (лечение левфлуномидом)	Нет
Khairoun M., et al. [161]	Описание случая (n=1)	Анакинра	Тяжелые НЛР	Прогрессирование заболевания Лейкоцитоз, увеличение концентрации ферритина и СРБ	САМ
Kedor C., et al. [162]	Многоцентровое РПКИ (n=35)	Плацебо	Диагноз БСВ по критериям Yamaguchi DAS28-СОЭ $\geq 3,2$ ≥ 4 БС и ПС Стабильная доза НПВП, ГК, БПВП	Различий по динамике DAS28-СОЭ по сравнению с ПЛ не отмечено Эффект по DAS28-СРБ, критериям ACR и EULAR на фоне канакинумаба выше, чем у ПЛ Эффект по ACR30/50/70 выше, чем у ПЛ	Тяжелые НЛР – у 4 пациентов (гепатотоксичность, боли, гипотония, тромбоз глубоких вен)
Vitale A., et al. [163]	Ретроспективное наблюдательное исследование (n=9)	Анакинра Этанерцепт Адалimumаб Тоцилизумаб	Диагноз БСВ по критериям Yamaguchi	Полная ремиссия суставных и системных проявлений – у 8/9 (88,9%) Отмена канакинумаба – у 1/9 (11,1%) из-за отсутствия эффекта Снижение числа БС и ПС Нормализация лейкоцитов, снижение СОЭ, концентрации СРБ и ферритина – у 8/8 ГК-сберегающий эффект Отсутствие эффекта на прием БПВП и системного счета тяжести	Нет

Авторы	Тип исследования (n)	Предшествующая терапия	Показания	Эффективность	НЛР
Laskari K., et al. [164]	Национальное ретроспективное наблюдательное исследование (n=50)	Анакинра Тоцилизумаб Ингибиторы ФНО- α Абатацепт В/в иммуноглобулин	Диагноз БСВ по критериям Yamaguchi Активное заболевание с суставным или системным проявлениями	Полная ремиссия суставных и системных проявлений – у 30/41 (73%) Частичная ремиссия – у 5/41 (12%) Обострение – у 6/41 (15%) Стойкое проявление: артралгии/артрит, увеличение концентрации СРБ Частота обострений при отмене канакинумаба – 35% Отсутствие эффекта в отношении влияния сопутствующей терапии (БПВП, ГК) на клинический эффект Отмена ГК – у 21/41	У 10/59 (20%) – инфекции ВДП и мочевого тракта У 3/50 (6%) – лейкопения
Campochiaro C., et al. [165]	Одноцентровое, наблюдательное исследование (n=10)	Анакинра (5 пациентов)	Диагноз БСВ	Полный клинический эффект (6 пациентов), исчезновение лихорадки, кожной сыпи, артрита, перикардита, нормализация СОЭ, СРБ, ферритина Стероид-сберегающий эффект	Лейкопения (1 пациент) Герпетическая инфекция (1 пациент)
Noelmellen A., et al. [166]	Одноцентровое, наблюдательное (n=13)	Анакинра Тоцилизумаб Ингибиторы ФНО- α	Недостаточный клинический эффект предшествующей терапии	Быстрый клинический эффект, нормализация ССА Нормализация СОЭ, СРБ, гемоглобина, ферритина (через 3 мес., сохраняется до 18 мес.) Стероид-сберегающий эффект	Временная отмена (3 пациента): герпетическая инфекция (1 пациент), простатит (1 пациент), лейкопения (1 пациент)

Примечание: НЛР – нежелательная лекарственная реакция; ГК – глюкокортикоиды; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; САМ – синдром активации макрофагов; МСОЭ – модифицированная скорость оседания эритроцитов; РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; аACR – adapted American College of Rheumatology response, терапевтический ответ по адаптированным критериям Американской коллегии ревматологов; JIAACR – juvenile idiopathic arthritis American College of Rheumatology response, терапевтический ответ по критериям Американской коллегии ревматологов для ЮИА; БСВ – болезнь Стилла взрослых, БС – болезненные суставы; ПС – припухшие суставы; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ПЛ – плацебо; АCR – American College of Rheumatology, Американская коллегия ревматологов; EULAR – European League against Rheumatism, Европейская лига против ревматических заболеваний; ACR30/50/70 – 30%-е, 50%-е, 70%-е улучшение по критериям АCR, ФНО- α – фактор некроза опухоли α ; ВДП – верхние дыхательные пути; ССА – системный счет активности

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в отношении динамики DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ, эффекта терапии по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) и Европейской антиревматической лиги (EULAR, European League against Rheumatism) (это, вероятно, связано с недостаточным числом пациентов в сравниваемых группах, особенностями протокола и характеристиками пациентов, включенных в исследование), в целом количественно эффективность терапии канакинумабом по этим параметрам, а также по динамике индексов ACR30/50/70, была выше, чем для группы плацебо. Частота НЛР в целом составила 47,9%: наиболее часто имели место инфекции верхних дыхательных путей (23,3%). В то же время у 18 пациентов развились тяжелые НЛР, включая САМ и серьезные инфекции, которые у 9 пациентов привели к прерыванию лечения. В рамках исследования CONSIDER было показано, что на фоне лечения канакинумабом (в отличие от группы плацебо) у пациентов, «ответивших» на терапию, уже через 4 недели наблюдалось статистически значимое снижение концентрации кальпротектина, S100A12, ИЛ-6 и ИЛ-18 в отсутствие динамики хемокинов (CXCL10 и CXCL13) и pCD163, несмотря на их высокий базальный уровень [89]. Эти данные свидетельствуют о влиянии терапии канакинумабом на ведущие (ИЛ-18/ИЛ-6 зависимые) механизмы патогенеза БСВ.

При оценке результатов применения канакинумаба при БСВ следует обратить внимание на то, что более половины (56,5%) вошедших в исследования пациентов в прошлом получали другой ингибитор ИЛ-1 – анакинру, лечение

которой до недавнего времени занимало центральное место в фармакотерапии «резистентной» формы БСВ и САМ. Это может быть связано с важными фармакологическими отличиями анакинры и канакинумаба, заключающимися в периоде полувыведения препаратов: 4–6 часов у анакинры и 26 дней – у канакинумаба. Таким образом, эффективность терапии канакинумабом при БСВ позволяет преодолеть «резистентность» к терапии ГК, ингибиторами ФНО- α , ИЛ-6 или анакинрой, ассоциируется с высокой частотой развития ремиссии, позволяет оптимизировать дозу ГК. В целом полученные данные свидетельствуют о хороших перспективах применения канакинумаба при БСВ не только при резистентности к стандартной терапии, но и в качестве терапии «первого ряда» в дебюте болезни.

Тем не менее, не вызывает сомнения целесообразность проведения специальных исследований, касающихся сравнительной эффективности ГИБП с различными механизмами действия на основе стратификации пациентов в зависимости от клинического фенотипа и базальных характеристик лабораторных биомаркеров. Например, недавно было показано, что у пациентов с БСВ наличие артрита или хронического суставного фенотипа ассоциируется с эффективностью ингибитора ИЛ-6Р – тоцилизумаба (отношение шансов (ОШ) – 36,0, $p=0,0009$ и ОШ=10,0, $p=0,017$ соответственно), в то время как системный фенотип и отсутствие поражения суставов – с эффективностью анакинры (ОШ=36,0, $p=0,0009$ и ОШ=10,0, $p=0,017$ соответственно) [167]. При системном ЮИА терапия канакинумабом была наиболее эффективной у пациентов с высокой базальной концентрацией ИЛ-18, ИФН- γ

и низким уровнем CXCL9 (MIG, monokine induced by gamma interferon) [168]. Это свидетельствует о нормализующем влиянии канакинумаба на цитокины оси ИЛ-18/ИФН- γ , участвующие в развитии системных проявлений БМВ и развитии САМ.

Проблемы болезни Стилла взрослых в период пандемии COVID-19

Пандемия COVID-19, этиологически связанного с вирусом SARS-CoV-2, привлекла внимание медицинского сообщества к новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии заболеваний человека [169]. В основе патогенеза COVID-19 лежит вирус-индуцированная «дисрегуляция» («асинхронизация») врожденного и приобретенного иммунитета, приводящая у некоторых пациентов к развитию синдрома «цитокинового шторма», ведущего к полиорганной недостаточности и летальным исходам [170, 171]. Активация инфламмасом (NLRP3, AIM2, NLRC4) играет фундаментальную роль в иммунопатогенезе COVID-19 [172]. Синтез молекул, ассоциирующихся с активацией NLRP3 инфламмасы, коррелирует с тяжестью COVID-19 [173], а N-белок SARS-CoV-2 индуцирует активацию NLRP3 инфламмасы и гипервоспаления [174]. При COVID-19 в различной

степени и в разных сочетаниях наблюдается увеличение концентрации широкого спектра провоспалительных, противовоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-18, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), ФНО- α , ИФН- γ -индуцируемого белка 10 (IP-10), моноцитарного хемотаксического белка 1 (MХБ1), макрофагального воспалительного белка 1 α (МВБ1- α), хемокинов (CCL1, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, и др.), – особенно характерное для тяжелой и критической форм этой патологии [175–182]. Неудивительно, что спектр клинических, лабораторных и иммунологических нарушений и подходы к терапии при БСВ весьма сходны с таковыми при тяжелом течении COVID-19 [183, 184] (табл. 7).

Как уже отмечалось, имеются данные о развитии БСВ на фоне инфекции SARS-CoV-2 [40] или после вакцинации против этой инфекции [41, 42], что может затруднять дифференциальную диагностику этих заболеваний в период пандемии COVID-19. В этом отношении представляют интерес данные, касающиеся ИЛ-18, тенденция к увеличению концентрации которого наблюдается при тяжелом COVID-19 [187]. В то же время выраженное увеличение

Таблица 7. Сравнительная характеристика болезни Стилла взрослых и COVID-19 [25, 46, 180–193; табл. 4]

Параметры	Болезнь Стилла взрослых	COVID-19
Возраст, годы	38,8	46
Частота встречаемости у женщин, %	42	41,9
Клинические проявления		
Лихорадка, %	+++ (84,7–100)	+++ (88,7)
Боли в горле, %	+ (52,7–62,0)	+ (13,9)
Кожная сыпь, %	+++ (67,7–79,9)	-/+ (0,2)
Артралгии/миалгии, %	+++ (73,1–93,0/32,5–64,6)	+ (14,9)
Артрит, %	+++ (57,7–64,6)	Нет данных
Гепатоспленомегалия/лимфаденопатия, %	++ (25,0–60,4/28,1–60,4)	0,2
Тошнота/рвота, %	0	+/- (5)
Диарея, %	0	+/- (3,8)
Нарушение при КТ легких, %	+ (17,3)	+++ (88,6)
ОРДС, %	-/+	+ (3,4)
ОПН, %	0	+ (0,5)
Лабораторные нарушения		
Лейкопения	- (САМ++)	+
Лимфопения	-	+
Тромбоцитопения	-	+
Анемия	+	+
Увеличение печеночных ферментов, %	+++ (53,5–61,6)	++ (22,2)
Увеличение СРБ, %	+++ (91,5–98,2)	++ (60,7)
Увеличение ферритина	+++ (60,0–80,1)	+
Осложнения		
САМ	+	+ (COVID-19 ассоциированный гипервоспалительный синдром)
Иммунотромбоз	+/-	+++
Цитокины и другие биомаркеры воспаления		
ФНО- α	+	+
ИЛ-6	+ (САМ+++)	+ (САМ+++)
ИЛ-1 β	+	+
ИЛ-18	+++	+
ИЛ-10	++	++ (летальность)
ИФН- γ	+++	+
ИЛ-8	-	+++
ИЛ-1Ра	+	+++

Параметры	Болезнь Стилла взрослых	COVID-19
CXCL10 (IP-10)	+	+
Галектин 3 и 9	+	+
ГМ-КСФ	+	+
sFasL	+++	–
ICAM-1		
Образование NETs	+	+
Фармакотерапия		
Глюкокортикоиды	+++	+++
Ингибиторы ИЛ-1	+++	+++
Ингибиторы ИЛ-6	++	+++
Ингибиторы ИФН- γ	+	?

Примечание: КТ – компьютерная томография; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; ОПН – острая почечная недостаточность; САМ – синдром активации макрофагов; СРБ – С-реактивный белок; ФНО- α – фактор некроза опухоли α ; ИЛ – интерлейкин; ИФН – интерферон; ИЛ-1Ra – ИЛ-1 рецепторный антагонист; IP-10 – ИФН- γ -индуцируемый белок 10; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; sFasL – soluble Fas ligand; ICAM-1 – intercellular adhesion molecule 1; NETs – neutrophil extracellular traps, нейтрофильные внеклеточные ловушки

концентрации ИЛ-18 (пороговое значение >190,5 пг/мл) позволяет дифференцировать БСВ от COVID-10 (площадь под кривой – 0,948; чувствительность – 91,3%; специфичность – 95,8%; $p < 0,005$) ($p < 0,05$) [188]. Концентрация ферритина при COVID-19 повышена в значительно меньшей степени, чем при активной БСВ [188]. При сравнительном анализе профиля цитокинов было отмечено, что для САМ характерна выраженная гиперпродукция ИЛ-18, ИФН- γ и pFasL, в то время как для тяжелого/критического COVID-19 – ICAM-1, ИЛ-8 и ИЛ-1Ra [182]. Эти различия могут отражать различный вклад активации оси ИЛ-18/ИФН- γ в патогенез САМ и COVID-19 ассоциированного гипервоспалительного синдрома. Как при БСВ, так и при COVID-19 увеличение концентрации СХС10 (IP-10) [188], ГМ-КСФ [189] и галектина 3 и 9 [190, 191] коррелирует с активностью и тяжестью заболеваний. Наконец, образование NETs рассматривается как важный механизм патогенеза как БСВ, так и COVID-19 [194, 195].

Материалы, касающиеся фармакотерапии COVID-19, препаратами, используемыми для лечения БСВ, суммированы в недавно опубликованных обзорах [171, 196]. Терапия ГК занимает центральное место в лечении обоих заболеваний [197]. Данные многочисленных открытых исследований свидетельствуют об эффективности ингибиторов ИЛ-1 – анакинры [198, 199] и канакиумаба [200–202] – у пациентов с COVID-19. Однако результаты открытого исследования (CORIMUNO-ANA-1) не подтвердили эффективность анакинры у пациентов с умеренной/тяжелой COVID-19 пневмонией и острым респираторным дистресс-синдромом [203]. Предварительные результаты РПКИ CAN-COVID также не позволили подтвердить эффективность терапии канакиумабом у пациентов с COVID-19 пневмонией и гипервоспалительным синдромом [204]. Что касается ингибиторов ИЛ-6, то положительный эффект комбинированной терапии ГК и тоцилизумабом был отмечен в серии открытых исследований [205], их метаанализе [206] и контролируемых исследованиях (REMAR-CAP – Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia; TOCIDVID-19) [207, 208].

Перспективы и выводы

Таким образом, через 50 лет после первого описания БСВ как модели системного аутовоспалительного

заболевания у взрослых в расшифровке механизмов патогенеза, диагностики и подходов к фармакотерапии этой патологии достигнут значительный прогресс. Однако изучение БСВ, как и в целом фундаментальных механизмов аутовоспаления и аутоиммунитета, только начинается [13, 18]. Привлекает внимание широкий спектр фенотипических вариантов БСВ [8]. Наряду с выделением системного и суставного субтипов, в более широком плане БСВ можно рассматривать в рамках ИЛ-1 зависимого варианта серонегативного РА [209, 210], палиндромного ревматизма [211, 212], «перекреста» с анкилозирующим спондилоартритом и псоратическим артритом [213] и, вероятно, пост-COVID-19 синдрома. Отмечена ассоциация между БСВ и другими иммуновоспалительными заболеваниями, включая болезнь Крона [214–216], саркоидоз [217, 218] и, вероятно, VEXAS-синдром (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) [219] и синдром Шницлера [220–222], нейтрофильным уртикарным дерматозом [223, 224], отвечающим на лечение анакинрой [224]. Примечательно, что при БСВ описаны разнообразные атипичные варианты поражения кожи, ассоциирующиеся с неблагоприятным прогнозом [225].

Разработка широкого спектра новых «таргетных» препаратов, блокирующих активность противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-18, ИФН- γ , ГМ-КСФ) и ингибиторов JAK (Janus kinase) определяет особую актуальность изучения перспектив персонализированной терапии БСВ. Совсем недавно было показано, что у пациентов с системным ЮИА эффективность терапии ингибиторами ИЛ-1 (анакинра) ассоциируется с базальным автографом экспрессии генов (gene expression signature), а именно с гиперэкспрессией транскриптов активации нейтрофилов (CD177 и CXCL1), сигнализацией ИЛ-1 (IL1B, IL1R1, IL1RAP, IL1RN) и ФНО- α , активацией TLR (TLR5, LRG1, TLR8, TLR9) и инфламасомы (NLRC4, AIM2, CASP5), увеличением концентрации ИЛ-18 в сыворотке, а резистентность к терапии – с гиперэкспрессией генов CD163. Напомним, что CD163 представляет собой высокоаффинный скавенджер-рецептор, гиперэкспрессия которого характерна для системного ЮИА и рассматривается как маркер ИЛ-10 зависимой поляризации регуляторных и гемафогочитарных макрофагов. Примечательно, что уровень информационной РНК

CD163 негативно коррелирует с ИЛ-1. Все это вместе взятое свидетельствует о существовании ИЛ-1 независимых субтипов БСВ, для лечения которых предпочтительней использовать МАТ к ИЛ-6, ИЛ-18, ИФН- γ , ингибиторы JAK или комбинированную терапию.

Можно надеяться, что углубленное изучение БСВ как модели аутовоспалительной патологии, базирующееся на адаптации технологий постгеномной системной биологии (*in silico*) [17], поиске новых лабораторных биомаркеров, в сочетании с широкомасштабными клиническими исследованиями, касающимися сравнительной эффективности различных лекарственных препаратов, позволит расшифровать механизмы аутовоспаления при ИВЗ, COVID-19 и других вирус-индуцированных ИВЗ, что создаст предпосылки для персонализированной терапии этих болезней.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- McGonagle D, McDermott MF. a proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med.* 2006;3:e297. doi: 10.1371/journal.pmed.0030297
- Szekanecz Z, McInnes IB, Schett G, Szamosi S, Benkő S, Szűcs G. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(10):585-595. doi: 10.1038/s41584-021-00652-9
- Doria A, Zen M, Bettio S, Gatto M, Bassi N, Nalotto L, et al. Autoinflammation and autoimmunity: Bridging the divide. *Autoimmun Rev.* 2012;12(1):22-30. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.018
- Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания – проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии. *Вестник РАМН.* 2015;70(2):169-182. [Nasonov EL, Alexandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases – Problems of immunopathology and personalized treatment. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2015;70(2):169-182 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn.v70i2.1310
- Schett G, Dayer JM, Manger B. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(1):14-24. doi: 10.1038/nrrheum.2016.166
- Dinarello CA. the IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(10):612-32. doi: 10.1038/s41584-019-0277-8
- Насонов ЕЛ. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56:19-27. [Nasonov EL. the role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56:19-27 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-19-27
- Mitrovic S, Fautrel B. Clinical phenotypes of adult-onset Still's disease: New insights from pathophysiology and literature findings. *J Clin Med.* 2021;10(12):2633. doi: 10.3390/jcm10122633
- Ter Haar NM, Jansen MHA, Frenkel JF, Vastert SJ. How autoinflammation may turn into autoimmune inflammation: Insights from monogenetic and complex IL-1 mediated auto-inflammatory diseases. *Clin Immunol.* 2020;219:108538. doi: 10.1016/j.clim.2020.108538
- Kessel C, Hedrich CM, Foell D. Innately adaptive or truly autoimmune: Is there something unique about systemic juvenile idiopathic arthritis? *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(2):210-219. doi: 10.1002/art.41107
- Still GF. on a form of chronic joint disease in children. *Med Chir Trans.* 1897;80:47-60.
- Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis.* 1971;30(2):121-133. doi: 10.1136/ard.30.2.121
- Betrains A, Staels F, Schrijvers R, Meyts I, Humblet-Baron S, De Langhe E, et al. Systemic autoinflammatory disease in adults. *Autoimmun Rev.* 2021;20(4):102774. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102774

Прозрачность исследования

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

Конфликт интересов.

ЕЛН: бюро докладчиков AbbVie, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer, R-Pharm; ЕФ: исследовательские гранты BMS, Eli Lilly, Novartis, Roche; гонорары за консультацию AbbVie, BMS, Eli Lilly, Gilead Sciences, Galapagos, Novartis, Roche, Sanofi, Sobi; бюро докладчиков AbbVie, BMS, Eli Lilly, MSD, Novartis, Roche, Sanofi, Sobi.

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.

- Nigrovic PA, Colbert RA, Holers VM, Ozen S, Ruperto N, Thompson SD, et al. Biological classification of childhood arthritis: Roadmap to a molecular nomenclature. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(5):257-269. doi: 10.1038/s41584-021-00590-6
- Nirmala N, Brachet A, Feist E, Blank N, Specker C, Witt M, et al. Gene-expression analysis of adult-onset Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis is consistent with a continuum of a single disease entity. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2015;13:50. doi: 10.1186/s12969-015-0047-3
- Inoue N, Shimizu M, Tsunoda S, Kawano M, Matsumura M, Yachie A. Cytokine profile in adult-onset Still's disease: Comparison with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol.* 2016;169:8-13. doi: 10.1016/j.clim.2016.05.010
- Segú-Vergés C, Coma M, Kessel C, Smeets S, Foell D, Aldea A. Application of systems biology-based *in silico* tools to optimize treatment strategy identification in Still's disease. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):126. doi: 10.1186/s13075-021-02507-w
- Feist E, Mitrovic S, Fautrel B. Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(10):603-618. doi: 10.1038/s41584-018-0081-x
- Brown D, Trowsdale J, Allen R. the LILR family: Modulators of innate and adaptive immune pathways in health and disease. *Tissue Antigens.* 2004;64(3):215-225. doi: 10.1111/j.0001-2815.2004.00290.x
- Wang M, Liu M, Jia J, Shi H, Teng J, Liu H, et al. Association of the leukocyte immunoglobulin-like receptor A3 gene with neutrophil activation and disease susceptibility in adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(6):1033-1043. doi: 10.1002/art.41635
- Mantovani A, Dinarello CA, Molgora M, Garlanda C. Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity. *Immunity.* 2019;50(4):778-795. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.012
- Jung JY, Kim JW, Suh CH, Kim HA. Roles of interactions between Toll-like receptors and their endogenous ligands in the pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease. *Front Immunol.* 2020;11:583513. doi: 10.3389/fimmu.2020.583513
- Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, D'Cruz DP, Shoenfeld Y. the hyperferritinemic syndrome: Macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med.* 2013;11:185. doi: 10.1186/1741-7015-11-185
- Colafrancesco S, Alessandri C, Conti F, Priori R. COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102573. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102573
- Ruscitti P, Berardicurti O, Di Benedetto P, Cipriani P, Iagnocco A, Shoenfeld Y, et al. Severe COVID-19, another piece in the puzzle of the hyperferritinemic syndrome. An immunomod-

- ulatory perspective to alleviate the storm. *Front Immunol.* 2020;11:1130. doi: 10.3389/fimmu.2020.01130
26. McGonagle D, Ramanan AV, Bridgewood C. Immune cartography of macrophage activation syndrome in the COVID-19 era. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(3):145-157. doi: 10.1038/s41584-020-00571-1
 27. Hu Q, Shi H, Zeng T, Liu H, Su Y, Cheng X, et al. Increased neutrophil extracellular traps activate NLRP3 and inflammatory macrophages in adult-onset Still's disease. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):9. doi: 10.1186/s13075-018-1800-z
 28. Ahn MH, Han JH, Chwae YJ, Jung JY, Suh CH, Kwon JE, et al. Neutrophil extracellular traps may contribute to the pathogenesis in adult-onset Still's disease. *J Rheumatol.* 2019;46(12):1560-1569. doi: 10.3899/jrheum.181058
 29. Jia J, Wang M, Ma Y, Teng J, Shi H, Liu H, et al. Circulating neutrophil extracellular traps signature for identifying organ involvement and response to glucocorticoid in adult-onset Still's disease: A machine learning study. *Front Immunol.* 2020;11:563335. doi: 10.3389/fimmu.2020.563335
 30. Chen DY, Chen YM, Lan JL, Lin CC, Chen HH, Hsieh CW. Potential role of Th17 cells in the pathogenesis of adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(12):2305-2312. doi: 10.1093/rheumatology/keq284
 31. Jung JY, Choi B, Sayeed HM, Suh CH, Kim YW, Kim HA, et al. Characteristic patterns of HLA presentation and T cell differentiation in adult-onset Still's disease. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2018;32:2058738418791284. doi: 10.1177/2058738418791284
 32. Shimojima Y, Kishida D, Ueno KI, Ushiyama S, Ichikawa T, Sekijima Y. Characteristics of circulating natural killer cells and their interferon- γ production in active adult-onset Still disease. *J Rheumatol.* 2019;46(10):1268-1276. doi: 10.3899/jrheum.181192
 33. Vandenhoute J, Wouters CH, Matthys P. Natural killer cells in systemic autoinflammatory diseases: A focus on systemic juvenile idiopathic arthritis and macrophage activation syndrome. *Front Immunol.* 2020;10:3089. doi: 10.3389/fimmu.2019.03089
 34. Di Cola I, Ruscitti P, Giacomelli R, Cipriani P. The pathogenic role of interferons in the hyperinflammatory response on adult-onset Still's disease and macrophage activation syndrome: Paving the way towards new therapeutic targets. *J Clin Med.* 2021;10(6):1164. doi: 10.3390/jcm10061164
 35. De Benedetti F, Prencipe G, Bracaglia C, Marasco E, Grom AA. Targeting interferon- γ in hyperinflammation: opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol.* 2021 Oct 5. doi: 10.1038/s41584-021-00694-z
 36. Schett G. Resolution of inflammation in arthritis. *Semin Immunopathol.* 2019;41(6):675-679. doi: 10.1007/s00281-019-00768-x
 37. Chen DY, Chen YM, Chen HH, Hsieh CW, Lin CC, Lan JL. The associations of circulating CD4⁺CD25^{high} regulatory T cells and TGF- β with disease activity and clinical course in patients with adult-onset Still's disease. *Connect Tissue Res.* 2010;51(5):370-377. doi: 10.3109/03008200903461462
 38. Sun Y, Wang Z, Chi H, Hu Q, Ye J, Liu H, et al. Elevated serum levels of interleukin-10 in adult-onset Still's disease are associated with disease activity. *Clin Rheumatol.* 2019;38(11):3205-3210. doi: 10.1007/s10067-019-04642-x
 39. Chi H, Liu D, Sun Y, Hu Q, Liu H, Cheng X, et al. Interleukin-37 is increased in adult-onset Still's disease and associated with disease activity. *Arthritis Res Ther.* 2018;20:54. doi: 10.1186/s13075-018-1555-6
 40. Bamidis AD, Koehler P, di Cristanziano V, Rasche K, Demirel B, Bacher P, et al. First manifestation of adult-onset Still's disease after COVID-19. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(5):e319-e321. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00072-2
 41. Leone F, Cerasuolo PG, Bosello SL, Verardi L, Fiori E, Coccioniello F, et al. Adult-onset Still's disease following COVID-19 vaccination. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(10):e678-e680. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00218-6
 42. Magliulo D, Narayan S, Ue F, Boulougoura A, Badliissi F. Adult-onset Still's disease after mRNA COVID-19 vaccine. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(10):e680-e682. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00219-8
 43. Jia J, Shi H, Liu M, Liu T, Gu J, Wan L, et al. Cytomegalovirus infection may trigger adult-onset Still's disease onset or relapses. *Front Immunol.* 2019;10:898. doi: 10.3389/fimmu.2019.00898
 44. Chen DY, Chen YM, Chen HH, Hsieh CW, Gung NR, Hung WT, et al. Human parvovirus B19 nonstructural protein NS1 activates NLRP3 inflammasome signaling in adult-onset Still's disease. *Mol Med Rep.* 2018;17(2):3364-3371. doi: 10.3892/mmr.2017.8275
 45. Tomaras S, Goetzke CC, Kallinich T, Feist E. Adult-onset Still's disease: Clinical aspects and therapeutic approach. *J Clin Med.* 2021;10(4):733. doi: 10.3390/jcm10040733
 46. Efthimiou P, Kontzias A, Hur P, Rodha K, Ramakrishna GS, Nakasato P. Adult-onset Still's disease in focus: Clinical manifestations, diagnosis, treatment, and unmet needs in the era of targeted therapies. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(4):858-874. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.06.004
 47. Муравьев ЮВ, Лебедева ВВ. Болезнь Стилла взрослых в настоящее время. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(3):272-276. [Muravyev YuV, Lebedeva VV. Adult-onset Still's disease today. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(3):272-276 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-272-276
 48. Mitrovic S, Feist E, Fautrel B. Adult-onset Still's disease. In: Cimaz R (ed.). *Periodic and non-periodic fevers, rare diseases of the immune system.* Springer Nature Switzerland AG;2020:93-132. doi: 10.1007/978-3-030-19055-2_6
 49. Bilgin E, Hayran M, Erden A, Armağan B, Sari A, Kılıç L, et al. Proposal for a simple algorithm to differentiate adult-onset Still's disease with other fever of unknown origin causes: A longitudinal prospective study. *Clin Rheumatol.* 2019;38(6):1699-1706. doi: 10.1007/s10067-019-04455-y
 50. Maria AT, Le Quellec A, Jorgensen C, Touitou I, Rivière S, Guilpain P. Adult onset Still's disease (AOSD) in the era of biologic therapies: Dichotomous view for cytokine and clinical expressions. *Autoimmun Rev.* 2014;13(11):1149-1159. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.032
 51. Fujii T, Nojima T, Yasuoka H, Satoh S, Nakamura K, Kuwana M, et al. Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult Still's disease. Association with chronic articular disease. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40(12):1398-1404. doi: 10.1093/rheumatology/40.12.1398
 52. Ichida H, Kawaguchi Y, Sugiura T, Takagi K, Katsumata Y, Gono T, et al. Clinical manifestations of adult-onset Still's disease presenting with erosive arthritis: Association with low levels of ferritin and Interleukin-18. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(4):642-646. doi: 10.1002/acr.22194
 53. Berardicurti O, Conforti A, Iacono D, Pantano I, Caso F, Emmi G, et al. Dissecting the clinical heterogeneity of adult-onset Still's disease, results from a multi-dimensional characterisation and stratification. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Jan 6:keaa904. doi: 10.1093/rheumatology/keaa904
 54. Mollaiean A, Chen J, Chan NN, Nizialek GA, Haas CJ. Adult onset Still's disease in the elderly: A case-based literature review. *BMC Rheumatol.* 2021;5(1):12. doi: 10.1186/s41927-021-00183-6
 55. Chen DY, Lan JL, Lin FJ, Hsieh TY. Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *J Rheumatol.* 2004;31:2189-2198.
 56. Colina M, Zucchini W, Ciancio G, Orzincolo C, Trotta F, Govoni M. The evolution of adult-onset Still disease: An observational and comparative study in a cohort of 76 Italian patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41(2):279-285. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.12.006
 57. Mitrovic S, Fautrel B. Complications of adult-onset Still's disease and their management. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(5):351-365. doi: 10.1080/1744666X.2018.1465821
 58. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2255-2273. doi: 10.1056/NEJMra2026131
 59. Goda K, Kenzaka T, Hoshijima M, Yachie A, Akita H. Adult-onset Still's disease with macrophage activation syndrome diagnosed and treated based on cytokine profiling: A case-based review. *Rheumatol Int.* 2020;40(1):145-152. doi: 10.1007/s00296-019-04446-x

60. Chen PK, Chen DY. An update on the pathogenic role of macrophages in adult-onset Still's disease and its implication in clinical manifestations and novel therapeutics. *J Immunol Res*. 2021;2021:8998358. doi: 10.1155/2021/8998358
61. Wang R, Li T, Ye S, Tan W, Zhao C, Li Y, et al. Macrophage activation syndrome associated with adult-onset Still's disease: a multicenter retrospective analysis. *Clin Rheumatol*. 2020;39(8):2379-2386. doi: 10.1007/s10067-020-04949-0
62. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol*. 1992;19(3):424-430.
63. Fautrel B, Zing E, Golmard JL, Le Moel G, Bissery A, Rioux C, et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset Still disease. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(3):194-200. doi: 10.1097/00005792-200205000-00003
64. Lebrun D, Mestrallet S, Dehoux M, Golmard JL, Granger B, Georgin-Lavialle S, et al. Validation of the Fautrel classification criteria for adult-onset Still's disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47(4):578-585. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.07.005
65. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Décarry F, Salusinsky-Sternbach M, et al. Adult Still's disease: Manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1991;70(2):118-136.
66. Ruscitti P, Cipriani P, Masedu F, Iacono D, Ciccia F, Liakouli V, et al. Adult-onset Still's disease: evaluation of prognostic tools and validation of the systemic score by analysis of 100 cases from three centers. *BMC Med*. 2016;14(1):194. doi: 10.1186/s12916-016-0738-8
67. Rau M, Schiller M, Krienke S, Heyder P, Lorenz H, Blank N. Clinical manifestations but not cytokine profiles differentiate adult-onset Still's disease and sepsis. *J Rheumatol*. 2010;37(11):2369-2376. doi: 10.3899/jrheum.100247
68. McInnes IB, Gravallesse EM. Immune-mediated inflammatory disease therapeutics: Past, present and future. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(10):680-686. doi: 10.1038/s41577-021-00603-1
69. Robinson WH, Lindstrom TM, Cheung RK, Sokolove J. Mechanistic biomarkers for clinical decision making in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(5):267-276. doi: 10.1038/nrrheum.2013.14
70. Насонов ЕЛ. Ревматоидный артрит: Проблемы и значение персонализированной медицины. *Терапевтический архив*. 2012;84(5):5-9. [Nasonov EL. Rheumatoid arthritis: Problems and significance of personalized medicine. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2012;84(5):5-9 (In Russ.)].
71. Mitrovic S, Fautrel B. New markers for adult-onset Still's disease. *Joint Bone Spine*. 2018;85(3):285-293. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.05.011
72. Di Benedetto P, Cipriani P, Iacono D, Pantano I, Caso F, Emmi G, et al. Ferritin and C-reactive protein are predictive biomarkers of mortality and macrophage activation syndrome in adult onset Still's disease. Analysis of the multicentre Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale (GIRRCS) cohort. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235326. doi: 10.1371/journal.pone.0235326
73. Ha YJ, Kang EJ, Lee SW, Park YB, Lee SK, Song JS, et al. Serum leucine-rich $\alpha 2$ -glycoprotein is a useful biomarker for monitoring disease activity in patients with adult-onset Still's disease. *Scand J Rheumatol*. 2015;44(5):399-403. doi: 10.3109/03009742.2015.1016103
74. Kirino Y, Kawaguchi Y, Tada Y, Tsukamoto H, Ota T, Iwamoto M, et al. Beneficial use of serum ferritin and heme oxygenase-1 as biomarkers in adult-onset Still's disease: A multicenter retrospective study. *Mod Rheumatol*. 2018;28(5):858-864. doi: 10.1080/14397595.2017
75. Guo Q, Zha X, Li C, Jia Y, Zhu L, Guo J, et al. Serum calprotectin—a promising diagnostic marker for adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol*. 2016;35(1):73-79. doi: 10.1007/s10067-015-3108-6
76. Kim HA, An JM, Nam JY, Jeon JY, Suh CH. Serum S100A8/A9, but not follistatin-like protein 1 and interleukin 18, may be a useful biomarker of disease activity in adult-onset Still's disease. *J Rheumatol*. 2012;39(7):1399-1406. doi: 10.3899/jrheum.120079
77. Kim HA, Han JH, Kim WJ, Noh HJ, An JM, Yim H, et al. TLR4 endogenous ligand S100A8/A9 levels in adult-onset Still's disease and their association with disease activity and clinical manifestations. *Int J Mol Sci*. 2016;17(8):1342. doi: 10.3390/ijms17081342
78. Bae CB, Suh CH, An JM, Jung JY, Jeon JY, Nam JY, et al. Serum S100A12 may be a useful biomarker of disease activity in adult-onset Still's disease. *J Rheumatol*. 2014;41(12):2403-2408. doi: 10.3899/jrheum.140651
79. Scirè CA, Cavagna L, Perotti C, Bruschi E, Caporali R, Montecucco C. Diagnostic value of procalcitonin measurement in febrile patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(2):123-128.
80. Gowin E, Wysocki J. Limited diagnostic value of procalcitonin in early diagnosis of adult onset Still's disease. *Reumatologia*. 2016;54(4):207-211. doi: 10.5114/reum.2016.62476
81. Buhaescu I, Yood RA, Izzedine H. Serum procalcitonin in systemic autoimmune diseases — Where are we now? *Semin Arthritis Rheum*. 2010;40(2):176-183. doi: 10.1016/j.semarthrit.2009.10.004
82. Koga T, Sumiyoshi R, Furukawa K, Sato S, Migita K, Shimizu T, et al. Interleukin-18 and fibroblast growth factor 2 in combination is a useful diagnostic biomarker to distinguish adult-onset Still's disease from sepsis. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):108. doi: 10.1186/s13075-020-02200-4
83. Zhang W, Yang T, Zhang H, Xu Y, Yang Q, Liu G, et al. Biomarker screening and validation for the differentiation of bloodstream infection from adult-onset Still's disease: A prospective cohort study. *Cytokine*. 2021;146:155642. doi: 10.1016/j.cyt.2021.155642
84. Kudela H, Drynda S, Lux A, Horneff G, Kekow J. Comparative study of Interleukin-18 (IL-18) serum levels in adult onset Still's disease (AOSD) and systemic onset juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and its use as a biomarker for diagnosis and evaluation of disease activity. *BMC Rheumatol*. 2019;3:4. doi: 10.1186/s41927-019-0053-z
85. Priori R, Colafrancesco S, Alessandri C, Minniti A, Perricone C, Iaiani G, et al. Interleukin 18: A biomarker for differential diagnosis between adult-onset Still's disease and sepsis. *J Rheumatol*. 2014;41(6):1118-1123. doi: 10.3899/jrheum.130575
86. Girard C, Rech J, Brown M, Allali D, Roux-Lombard P, Spertini F, et al. Elevated serum levels of free interleukin-18 in adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(12):2237-2247. doi: 10.1093/rheumatology/kew300
87. Nam SW, Kang S, Lee JH, Yoo DH. Different features of interleukin-37 and interleukin-18 as disease activity markers of adult-onset Still's disease. *J Clin Med*. 2021;10(5):910. doi: 10.3390/jcm10050910
88. Han JH, Suh CH, Jung JY, Ahn MH, Kwon JE, Yim H, et al. Serum levels of interleukin 33 and soluble ST2 are associated with the extent of disease activity and cutaneous manifestations in patients with active adult-onset Still's disease. *J Rheumatol*. 2017;44(6):740-747. doi: 10.3899/jrheum.170020
89. Ghannam K, Zernicke J, Kedor C, Listing J, Burmester GR, Foell D, et al. Distinct effects of interleukin-1 β inhibition upon cytokine profile in patients with adult-onset Still's disease and active articular manifestation responding to canakinumab. *J Clin Med*. 2021;10(19):4400. doi: 10.3390/jcm10194400
90. Hoshino T, Ohta A, Yang D, Kawamoto M, Kikuchi M, Inoue Y, et al. Elevated serum interleukin 6, interferon-gamma, and tumor necrosis factor-alpha levels in patients with adult Still's disease. *J Rheumatol*. 1998;25(2):396-398.
91. Fujii T, Nojima T, Yasuoka H, Satoh S, Nakamura K, Kuwana M, et al. Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult Still's disease. Association with chronic articular disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(12):1398-1404. doi: 10.1093/rheumatology/40.12.1398
92. Fitzgerald AA, Leclercq SA, Yan A, Homik JE, Dinarello CA. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum*. 2005;52(6):1794-1803. doi: 10.1002/art.21061
93. Willeke P. Potential role of macrophage migration inhibitory factor in adult-onset Still's disease. *Scand J Rheumatol*. 2009;38(1):69-71. doi: 10.1080/03009740802179701
94. Zou YQ, Lu LJ, Li SJ, Zeng T, Wang XD, Bao CD, et al. The levels of macrophage migration inhibitory factor as an indicator of disease activity and severity in adult-onset Still's disease. *Clin Biochem*. 2008;41(7-8):519-524. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2008.01.008
95. Han JH, Suh CH, Jung JY, Ahn MH, Han MH, Kwon JE, et al. Elevated circulating levels of the interferon- γ -induced chemokines

- are associated with disease activity and cutaneous manifestations in adult-onset Still's disease. *Sci Rep.* 2017;7:46652. doi: 10.1038/srep46652
96. Han JH, Suh CH, Jung JY, Nam JY, Kwon JE, Yim H, et al. Association of CXCL10 and CXCL13 levels with disease activity and cutaneous manifestation in active adult-onset Still's disease. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):260. doi: 10.1186/s13075-015-0773-4
 97. Liu Y, Zhang S, Xia CS, Chen J, Fan C. Elevated granulocyte colony-stimulating factor levels in patients with active phase of adult-onset Still disease. *J Rheumatol.* 2021;48(5):664-668. doi: 10.3899/jrheum.200617
 98. Choi JH, Suh CH, Lee YM, Suh YJ, Lee SK, Kim SS, et al. Serum cytokine profiles in patients with adult onset Still's disease. *J Rheumatol.* 2003;30(11):2422-2427.
 99. Matsui K, Tsuchida T, Hiroishi K, Tominaga K, Hayashi N, Hada T, et al. High serum level of macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) in adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford).* 1999;38(5):477-478. doi: 10.1093/rheumatology/38.5.477
 100. Chen YM, Hung WT, Chang WC, Hsieh CW, Chung WH, et al. Genetic association and expression correlation between colony-stimulating factor 1 gene encoding M-CSF and adult-onset Still's disease. *J Immunol Res.* 2020;2020:8640719. doi: 10.1155/2020/8640719
 101. Colafrancesco S, Priori R, Alessandri C, Astorri E, Perricone C, Blank M, et al. sCD163 in AOSD: A biomarker for macrophage activation related to hyperferritinemia. *Immunol Res.* 2014;60(2-3):177-183. doi: 10.1007/s12026-014-8563-7
 102. Chen DY, Chen YM, Lin CC, Hsieh CW, Wu YC, Hung WT, et al. The potential role of advanced glycation end products (AGEs) and soluble receptors for AGEs (sRAGE) in the pathogenesis of adult-onset still's disease. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16:111. doi: 10.1186/s12891-015-0569-3
 103. Chen DY, Lan JL, Lin FJ, Hsieh TY. Association of intercellular adhesion molecule-1 with clinical manifestations and interleukin-18 in patients with active, untreated adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum.* 2005;53(3):320-327. doi: 10.1002/art.21164
 104. Wang Z, Chi H, Sun Y, Teng J, Feng T, Liu H, et al. Serum sTREM-1 in adult-onset Still's disease: A novel biomarker of disease activity and a potential predictor of the chronic course. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(11):3293-3302. doi: 10.1093/rheumatology/keaa135
 105. Jung JY, Suh CH, Sohn S, Nam JY, Kim HA. Elevated high-mobility group B1 levels in active adult-onset Still's disease associated with systemic score and skin rash. *Clin Rheumatol.* 2016;35(8):1937-1942. doi: 10.1007/s10067-016-3314-x
 106. Tian R, Chen X, Yang C, Teng J, Qu H, Liu HL. Serum heparin-binding protein as a potential biomarker to distinguish adult-onset Still's disease from sepsis. *Front Immunol.* 2021;12:654811. doi: 10.3389/fimmu.2021.654811
 107. Chen X, Hu QY, Wang M, Jia J, Teng J, Sun Y, et al. Serum VEGF-C as an evaluation marker of disease activity in adult-onset Still's disease. *Rheumatol Int.* 2021 Sep 9. doi: 10.1007/s00296-021-04978-1
 108. Jia J, Yang L, Cao Z, Wang M, Ma Y, Ma X, et al. Neutrophil-derived lipocalin-2 in adult-onset Still's disease: A novel biomarker of disease activity and liver damage. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(1):304-315. doi: 10.1093/rheumatology/keaa368
 109. Fujita Y, Yago T, Asano T, Matsumoto H, Matsuoka N, Temmoku J, et al. Clinical relevance for circulating cold-inducible RNA-binding protein (CIRP) in patients with adult-onset Still's disease. *PLoS One.* 2021;16(8):e0255493. doi: 10.1371/journal.pone.0255493
 110. Fujita Y, Asano T, Matsumoto H, Matsuoka N, Temmoku J, Sato S, et al. Elevated serum levels of checkpoint molecules in patients with adult Still's disease. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):174. doi: 10.1186/s13075-020-02263-3
 111. Wakabayashi K, Inokuma S, Matsubara E, Onishi K, Asashima H, Nakachi S, et al. Serum β_2 -microglobulin level is a useful indicator of disease activity and hemophagocytic syndrome complication in systemic lupus erythematosus and adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol.* 2013;32(7):999-1005. doi: 10.1007/s10067-013-2220-8
 112. Liao TL, Chen YM, Hsieh CW, Chen HH, Lee HC, Hung WT, et al. Upregulation of circulating microRNA-134 in adult-onset Still's disease and its use as potential biomarker. *Sci Rep.* 2017;7(1):4214. doi: 10.1038/s41598-017-04086-w
 113. Hu Q, Gong W, Gu J, Geng G, Li T, Tian R, et al. Plasma microRNA profiles as a potential biomarker in differentiating adult-onset Still's disease from sepsis. *Front Immunol.* 2019;9:3099. doi: 10.3389/fimmu.2018.03099
 114. Zhang M, Xie M, Wang Y, Li J, Zhou J. Combination value of biomarkers in discriminating adult onset Still's disease and sepsis. *Wien Klin Wochenschr.* 2021;133(3-4):118-122. doi: 10.1007/s00508-020-01668-z
 115. Liu Y, Xia C, Chen J, Fan C, He J. Elevated circulating pro-inflammatory low-density granulocytes in adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(1):297-303. doi: 10.1093/rheumatology/keaa324
 116. Hsieh CW, Chen YM, Lin CC, Tang KT, Chen HH, Hung WT, et al. Elevated expression of the NLRP3 inflammasome and its correlation with disease activity in adult-onset Still disease. *J Rheumatol.* 2017;44(8):1142-1150. doi: 10.3899/jrheum.161354
 117. Chen PK, Hsieh SL, Lan JL, Lin CC, Chang SH, Chen DY. Elevated expression of C-Type lectin domain family 5-member a (CLEC5A) and its relation to inflammatory parameters and disease course in adult-onset Still's disease. *J Immunol Res.* 2020;9473497. doi: 10.1155/2020/9473497
 118. Shimizu T, Kikuchi-Taura A, Tsuji S, Matsushita M, Ohshima S, Saeki Y. Up-regulation of CD64 expression on monocytes in patients with active adult-onset Still disease: A possible biomarker of disease activity. *J Clin Rheumatol.* 2020;26(2):67-72. doi: 10.1097/RHU.0000000000000931
 119. Sun Y, Wang F, Zhou Z, Teng J, Su Y, Chi H, et al. Urinary proteomics identifying novel biomarkers for the diagnosis of adult-onset Still's disease. *Front Immunol.* 2020;11:2112. doi: 10.3389/fimmu.2020.02112
 120. Cavalli G, Farina N, Campochiaro C, Baldissera E, Dagna L. Current treatment options and safety considerations when treating adult-onset Still's disease. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19(12):1549-1558. doi: 10.1080/14740338.2020.1839411
 121. Ma Y, Meng J, Jia J, Wang M, Teng J, Zhu D, et al. Current and emerging biological therapy in adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(9):3986-4000. doi: 10.1093/rheumatology/keab485
 122. Colafrancesco S, Manara M, Bortoluzzi A, Serban T, Bianchi G, Cantarini L, et al.; AOSD Consensus Group. Management of adult-onset Still's disease with interleukin-1 inhibitors: Evidence- and consensus-based statements by a panel of Italian experts. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):275. doi: 10.1186/s13075-019-2021-9
 123. Mimura T, Kondo Y, Ohta A, Iwamoto M, Ota A, Okamoto N, et al. Evidence-based clinical practice guideline for adult Still's disease. *Mod Rheumatol.* 2018;28(5):736-757. doi: 10.1080/14397595.2018.1465633
 124. Vastert SJ, Jamilloux Y, Quartier P, Ohlman S, Osterling Koskinen L, Kullenberg T, et al. Anakinra in children and adults with Still's disease. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(Suppl 6):vi9-vi22. doi: 10.1093/rheumatology/kez350
 125. Giacomelli R, Sota J, Ruscitti P, Campochiaro C, Colafrancesco S, Dagna L, et al. the treatment of adult-onset Still's disease with anakinra, a recombinant human IL-1 receptor antagonist: A systematic review of literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(1):187-195.
 126. Tang S, Li S, Zheng S, Ding Y, Zhu D, Sun C, et al. Understanding of cytokines and targeted therapy in macrophage activation syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(1):198-210. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.12.007
 127. Kaneko Y, Kameda H, Ikeda K, Ishii T, Murakami K, Takamatsu H, et al. Tocilizumab in patients with adult-onset Still's disease refractory to glucocorticoid treatment: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(12):1720-1729. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213920
 128. Reihl Crnogaj M, Čubelić D, Babić A, Mayer M, Anić B. Treatment of refractory adult onset Still's disease with tocilizumab – a single centre experience and literature review. *Rheumatol Int.* 2020;40(8):1317-1325. doi: 10.1007/s00296-020-04622-4

129. Kaneko Y. Interleukin-6 inhibitors for the treatment of adult-onset Still's disease. *Modern Rheumatol.* 2021;roab004. doi: 10.1093/mr/roab004
130. Ahmadi-Simab K, Lamprecht P, Jankowiak C, Gross WL. Successful treatment of refractory adult onset Still's disease with rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(8):1117-1118. doi: 10.1136/ard.2005.047621
131. Lee WS, Yoo WH. Rituximab for refractory adult-onset Still's disease with thrombotic microangiopathy. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(9):1717-1718. doi: 10.1093/rheumatology/keu027
132. Padilla-Ibarra J, Sanchez-Ortiz A, Sandoval-Castro C, Ramos-Remus C. Rituximab treatment for pulmonary arterial hypertension in adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(4):657-658.
133. Mohammed R. Anti-CD-20 therapy in refractory adult Still's disease. *Open J Rheumatol Autoimmune Dis.* 2012;2(2):3-5. doi: 10.4236/ojra.2012.22002
134. Ostrowski RA, Tehrani R, Kadanoff R. Refractory adult-onset Still disease successfully treated with abatacept. *J Clin Rheumatol.* 2011;17(6):315-317. doi: 10.1097/RHU.0b013e31822c53ad
135. Quartuccio L, Maset M, De Vita S. Efficacy of abatacept in a refractory case of adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(2):265-267.
136. Hu Q, Wang M, Jia J, Teng J, Chi H, Liu T, et al. Tofacitinib in refractory adult-onset Still's disease: 14 cases from a single centre in China. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):842-844. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216699
137. Honda M, Moriyama M, Kondo M, Kumakura S, Murakawa Y. Tofacitinib-induced remission in refractory adult-onset Still's disease complicated by macrophage activation syndrome. *Scand J Rheumatol.* 2020;49(4):336-338. doi: 10.1080/03009742.2020.1729405
138. Kacar M, Fitton J, Gough AK, Buch MH, McGonagle DG, Savic S. Mixed results with baricitinib in biological-resistant adult-onset Still's disease and undifferentiated systemic autoimmune disease. *RMD Open.* 2020;6(2):e001246. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001246
139. Gabay C, Fautrel B, Rech J, Spertini F, Feist E, Kötter I, et al. Open-label, multicentre, dose-escalating phase II clinical trial on the safety and efficacy of tadekinig alfa (IL-18BP) in adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):840-847. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212608
140. Kiltz U, Kiefer D, Braun J, Schiffrin EJ, Girard-Guyonvarc'h C, Gabay C. Prolonged treatment with Tadekinig alfa in adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):e10. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214496
141. Gabr JB, Liu E, Mian S, Pillittere J, Bonilla E, Banki K, et al. Successful treatment of secondary macrophage activation syndrome with emapalumab in a patient with newly diagnosed adult-onset Still's disease: Case report and review of the literature. *Ann Transl Med.* 2020;8(14):887. doi: 10.21037/atm-20-3127
142. De Benedetti F, Brogan P, Grom A, Quartier P, Schneider R, Antón J, et al. Interferon-gamma (IFN- γ) neutralization with emapalumab and time to response in patients with macrophage activation syndrome (MAS) complicating systemic juvenile idiopathic arthritis (s-JIA) who failed high-dose glucocorticoids [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(Suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/interferon-gamma-ifn-%ce%b3-neutralization-with-emapalumab-and-time-to-response-in-patients-with-macrophage-activation-syndrome-mas-complicating-systemic-juvenile-idiopathic-arthritis-s-jia-who> [Accessed: DD Month YEAR].
143. Gram H. Preclinical characterization and clinical development of ILARIS® (canakinumab) for the treatment of autoinflammatory diseases. *Curr Opin Chem.* 2016;32:1-9. doi: 10.1016/j.cbpa.2015.12.003
144. Gram H. the long and winding road in pharmaceutical development of canakinumab from rare genetic autoinflammatory syndromes to myocardial infarction and cancer. *Pharmacol Res.* 2020;154:104139. doi: 10.1016/j.phrs.2019.01.023
145. Sun H, Van LM, Floch D, Jiang X, Klein UR, Abrams K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(12):1516-1527. doi: 10.1002/jcph.754
146. Cota-Arce JM, Cota J, De León-Nava MA, Hernández-Cáceres A, Moncayo-Salazar LI, Valle-Alvarado F, et al. Efficacy and safety of canakinumab in the treatment of adult-onset Still's disease: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2021 Aug 27:S0049-0172(21)00161-X. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.08.007
147. Sfriso P, Bindoli S, Doria A, Feist E, Galozzi P. Canakinumab for the treatment of adult-onset Still's disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16(2):129-138. doi: 10.1080/1744666X.2019.1707664
148. Насонов ЕЛ. Применение канакинумаба при болезни Стилла взрослых. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56:35-40. [Nasonov EL. Therapy with canakinumab for adult-onset Still's disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56:35-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-35-40
149. Kontzias A, Efthimiou P. the use of Canakinumab, a novel IL-1beta long-acting inhibitor, in refractory adult-onset Still's disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;42(2):201-205. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.03.004
150. Banse C, Vittecoq O, Benhamou Y, Gauthier-Prieur M, Lequerré T, Lévesque H. Reactive macrophage activation syndrome possibly triggered by canakinumab in a patient with adult-onset Still's disease. *Joint Bone Spine.* 2013;80(6):653-655. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.04.011
151. Eriksson P, Jacobs C, Söderkvist P. a patient with a phenotype of adult-onset Still disease, but a genotype typical of cryopyrin-associated periodic fever syndrome. *J Rheumatol.* 2013;40(9):1632-1633. doi: 10.3899/jrheum.130325
152. Barsotti S, Neri R, Iacopetti V, d'Ascanio A, Talarico R, Tripoli A, et al. Successful treatment of refractory adult-onset Still disease with canakinumab: A case report. *J Clin Rheumatol.* 2014;20(2):121. doi: 10.1097/RHU.0000000000000082
153. Lo Gullo A, Caruso A, Pipitone N, Macchioni P, Pazzola G, Salvarani C. Canakinumab in a case of adult onset Still's disease: Efficacy only on systemic manifestations. *Joint Bone Spine.* 2014;81(4):376-377. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.12.011
154. Rossi-Semerano L, Fautrel B, Wendling D, Hachulla E, Galeotti C, Semerano L, et al.; MAIL1 (Maladies Auto-inflammatoires et Anti-IL-1) study Group on behalf of CRI (Club Rhumatisme et Inflammation). Tolerance and efficacy of off-label anti-interleukin-1 treatments in France: A nationwide survey. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:19. doi: 10.1186/s13023-015-0228-7
155. Colafrancesco S, Priori R, Valesini G, Argolini L, Baldissera E, Bartoloni E, et al. Response to interleukin-1 inhibitors in 140 Italian patients with adult-onset Still's disease: A multicentre retrospective observational study. *Front Pharmacol.* 2017;8:369. doi: 10.3389/fphar.2017.00369
156. Feist E, Quartier P, Fautrel B, Schneider R, Sfriso P, Efthimiou P, et al. Efficacy and safety of canakinumab in patients with Still's disease: Exposure-response analysis of pooled systemic juvenile idiopathic arthritis data by age groups. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36(4):668-675.
157. Schwartz C, Taylor A, Zaidi Z. Expand the differential... Think beyond rheumatoid arthritis. *BMJ Case Rep.* 2018;2018:bcr2018225618. doi: 10.1136/bcr-2018-225618
158. Breillat P, Tourte M, Romero P, Hayem G, Padovano I, Costantino F, et al. Interleukin-1 inhibitors and dacryoadenitis in adult-onset Still disease. *Ann Intern Med.* 2018;168(6):455-456. doi: 10.7326/L17-0401
159. Cavalli G, Tomelleri A, De Luca G, Campochiaro C, Dinarello CA, Baldissera E, et al. Efficacy of canakinumab as first-line biologic agent in adult-onset Still's disease. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):54. doi: 10.1186/s13075-019-1843-9
160. Chamseddin B, Marks E, Dominguez A, Wysocki C, Vandergriff T. Refractory macrophage activation syndrome in the setting of adult-onset Still disease with hemophagocytic lymphohistiocytosis detected on skin biopsy treated with canakinumab and tacrolimus. *J Cutan Pathol.* 2019;46(7):528-531. doi: 10.1111/cup.13466
161. Khairoun M, Meynen F, Vercoutere W, Leavis HL. Case series of three adult patients with exceptional clinical presentations of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Neth J Med.* 2020;78(3):136-141.

162. Kedor C, Listing J, Zernicke J, Weiß A, Behrens F, Blank N, et al. Canakinumab for treatment of adult-onset Still's disease to achieve reduction of arthritic manifestation (CONSIDER): Phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, investigator-initiated trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(8):1090-1097. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217155
163. Vitale A, Berlingiero V, Sota J, Ciarciia L, Ricco N, Barneschi S, et al. Real-life data on the efficacy of canakinumab in patients with adult-onset Still's disease. *Mediators Inflamm*. 2020;8054961. doi: 10.1155/2020/8054961
164. Laskari K, Tektonidou MG, Katsiari C, Athanassiou P, Dimopoulou D, Gerodimos C, et al. Outcome of refractory to conventional and/or biologic treatment adult Still's disease following canakinumab treatment: Countrywide data in 50 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(1):137-143. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.10.011
165. Campochiaro C, Tomelleri A, Giacomo D, Farina N, Baldissera E, Cavalli G, et al. Efficacy of canakinumab treatment in adult-onset Still's disease [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(Suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-of-canakinumab-treatment-in-adult-onset-stills-disease> [Accessed: 15th October 2021].
166. Nolmellen A, Campochiaro C, de Luca G, Farina N, Baldissera E, Cavalli G, et al. FRI0506 Efficacy and safety of canakinumab in adult-onset Still's disease: A single-center real-life experience. *Ann Rheum Dis*. 2020. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.2352
167. Vercruyse F, Barnette T, Lazaro E, Shipley E, Lifermann F, Balageas A, et al. Still's disease biological treatment strategy may depend on the phenotypic dichotomy. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):53. doi: 10.1186/s13075-019-1838-6
168. Hinze T, Kessel C, Hinze CH, Seibert J, Gram H, Foell D. A dysregulated interleukin-18/interferon- γ /CXCL9 axis impacts treatment response to canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Feb 10;keab113. doi: 10.1093/rheumatology/keab113
169. 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
170. Zhou T, Su TT, Mudianto T, Wang J. Immune asynchrony in COVID-19 pathogenesis and potential immunotherapies. *J Exp Med*. 2020;217(10):e20200674. doi: 10.1084/jem.20200674
171. Christie MJ, Irving AT, Forster SC, Marsland BJ, Hansbro PM, Hertzog PJ, et al. of bats and men: Immunomodulatory treatment options for COVID-19 guided by the immunopathology of SARS-CoV-2 infection. *Sci Immunol*. 2021;6(63):eabd0205. doi: 10.1126/sciimmunol.abd0205
172. Vora SM, Lieberman J, Wu H. Inflammasome activation at the crux of severe COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021 Aug 9;1-10. doi: 10.1038/s41577-021-00588-x
173. Rodrigues TS, de Sá KSG, Ishimoto AY, Becerra A, Oliveira S, Almeida L, et al. Inflammasomes are activated in response to SARS-CoV-2 infection and are associated with COVID-19 severity in patients. *J Exp Med*. 2021;218(3):e20201707. doi: 10.1084/jem.20201707
174. Pan P, Shen M, Yu Z, Ge W, Chen K, Tian M, et al. SARS-CoV-2 N protein promotes NLRP3 inflammasome activation to induce hyperinflammation. *Nat Commun*. 2021;12(1):4664. doi: 10.1038/s41467-021-25015-6
175. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
176. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
177. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2620-2629. doi: 10.1172/JCI137244
178. Abers MS, Delmonte OM, Ricotta EE, Fintzi J, Fink DL, de Jesus AAA, et al. An immune-based biomarker signature is associated with mortality in COVID-19 patients. *JCI Insight*. 2021;6(1):144455. doi: 10.1172/jci.insight.144455
179. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med*. 2020;26(10):1636-1643. doi: 10.1038/s41591-020-1051-9
180. Lucas C, Wong P, Klein J, Castro TBR, Silva J, Sundaram M, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*. 2020;584(7821):463-469. doi: 10.1038/s41586-020-2588-y
181. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: A rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med*. 2020;8(12):1233-1244. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30404-5
182. Kessel C, Vollenberg R, Masjosthusmann K, Hinze C, Wittkowski H, Debaugnies F, et al. Discrimination of COVID-19 from inflammation-induced cytokine storm syndromes using disease-related blood biomarkers. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(10):1791-1799. doi: 10.1002/art.41763
183. Meng J, Ma Y, Jia J, Wang M, Teng J, Shi H, et al. Cytokine storm in coronavirus disease 2019 and adult-onset Still's disease: Similarities and differences. *Front Immunol*. 2021;11:603389. doi: 10.3389/fimmu.2020.603389
184. Kondo Y, Kaneko Y, Takei H, Tamai H, Kabata H, Sahara T, et al.; Keio Donner Project. COVID-19 shares clinical features with anti-melanoma differentiation-associated protein 5 positive dermatomyositis and adult Still's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(3):631-638.
185. Udomsinprasert W, Jittikoon J, Sangroongruangsri S, Chaikledkaew U. Circulating Levels of Interleukin-6 and Interleukin-10, But Not Tumor Necrosis Factor-Alpha, as Potential Biomarkers of Severity and Mortality for COVID-19: Systematic Review with Meta-analysis. *J Clin Immunol*. 2021;41(1):11-22. doi: 10.1007/s10875-020-00899-z
186. Satış H, Özger HS, Aysert Yıldız P, Hızal K, Gulbahar Ö, Erbaş G, et al. Prognostic value of interleukin-18 and its association with other inflammatory markers and disease severity in COVID-19. *Cytokine*. 2021;137:155302. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155302
187. Chen Y, Wang J, Liu C, Su L, Zhang D, Fan J, et al. IP-10 and MCP-1 as biomarkers associated with disease severity of COVID-19. *Mol Med*. 2020;26(1):97. doi: 10.1186/s10020-020-00230-x
188. Thwaites RS, Sanchez Sevilla Uruchurtu A, Siggins MK, Liew F, Russell CD, et al.; ISARIC4C investigators. Inflammatory profiles across the spectrum of disease reveal a distinct role for GM-CSF in severe COVID-19. *Sci Immunol*. 2021;6(57):eabg9873. doi: 10.1126/sciimmunol.abg9873
189. Caniglia JL, Asuthkar S, Tsung AJ, Guda MR, Velpula KK. Immunopathology of galectin-3: An increasingly promising target in COVID-19. *F1000Res*. 2020;9:1078. doi: 10.12688/f1000research.25979.2
190. Bozorgmehr N, Mashhour S, Perez Rosero E, Xu L, Shahbaz S, Sligl W, et al. Galectin-9, a player in cytokine release syndrome and a surrogate diagnostic biomarker in SARS-CoV-2 infection. *mBio*. 2021;12(3):e00384-21. doi: 10.1128/mBio.00384-21
191. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
192. Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine storms: Understanding COVID-19. *Immunity*. 2020;53(1):19-25. doi: 10.1016/j.immuni.2020.06.017
193. Veras FP, Pontelli MC, Silva CM, Toller-Kawahisa JE, de Lima M, Nascimento DC, et al. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology. *J Exp Med*. 2020;217(12):e20201129. doi: 10.1084/jem.20201129
194. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(11):e138999. doi: 10.1172/jci.insight.138999
195. 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
196. Wagner C, Griesel M, Mikolajewska A, Mueller A, Nothacker M, Kley K, et al. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;8(8):CD014963. doi: 10.1002/14651858.CD014963
197. Geng J, Wang F, Huang Z, Chen X, Wang Y. Perspectives on anti-IL-1 inhibitors as potential therapeutic interventions for severe COVID-19. *Cytokine*. 2021;143:155544. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155544
198. Kyriazopoulou E, Huet T, Cavalli G, Gori A, Kyprianou M, Pickkers P, et al.; International Collaborative Group for Anakinra in COVID-19. Effect of anakinra on mortality in patients with COVID-19: A systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(10):e690-e697. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00216-2
199. Generali D, Bosio G, Malberti F, Cuzzoli A, Testa S, Romanini L, et al. Canakinumab as treatment for COVID-19-related pneumonia: A prospective case-control study. *Int J Infect Dis*. 2021;104:433-440. doi: 10.1016/j.ijid.2020.12.073
200. Landi L, Ravaglia C, Russo E, Cataleta P, Fusari M, Boschi A, et al. Blockage of interleukin-1 β with canakinumab in patients with Covid-19. *Sci Rep*. 2020;10(1):21775. doi: 10.1038/s41598-020-78492-y
201. Katia F, Myriam DP, Ucciferri C, Auricchio A, Di Nicola M, Marchioni M, et al. Efficacy of canakinumab in mild or severe COVID-19 pneumonia. *Immun Inflamm Dis*. 2021;9(2):399-405. doi: 10.1002/iid3.400
202. CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): A randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;S2213-2600(20)30556-7. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30556-7
203. Caricchio R, Abbate A, Gordeev I, Meng J, Hsue PY, Neogi T, et al.; CAN-COVID Investigators. Effect of canakinumab vs placebo on survival without invasive mechanical ventilation in patients hospitalized with severe COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326(3):230-239. doi: 10.1001/jama.2021.9508
204. Nasonov E, Samsonov M. The role of Interleukin 6 inhibitors in therapy of severe COVID-19. *Biomed Pharmacother*. 2020;131:110698. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110698
205. Kim MS, An MH, Kim WJ, Hwang TH. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS Med*. 2020;17(12):e1003501. doi: 10.1371/journal.pmed.1003501
206. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1491-1502. doi: 10.1056/NEJMoa2100433
207. Perrone F, Piccirillo MC, Ascierio PA, Salvarani C, Parrella R, Marata AM, et al.; TOCIVID-19 investigators, Italy. Tocilizumab for patients with COVID-19 pneumonia: the single-arm TOCIVID-19 prospective trial. *J Transl Med*. 2020;18(1):405. doi: 10.1186/s12967-020-02573-9
208. McGonagle D, Watad A, Savic S. Mechanistic immunological based classification of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2018;17(11):1115-1123. doi: 10.1016/j.autrev.2018.06.001
209. Savic S, Mistry A, Wilson AG, Barcenas-Morales G, Doffinger R, Emery P, et al. Autoimmune-autoinflammatory rheumatoid arthritis overlaps: A rare but potentially important subgroup of diseases. *RMD Open*. 2017;3(2):e000550. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000550
210. Cuervo A, Sanmartí R, Ramírez J, Castellanos-Moreira R, Inciarte-Mundo J, Aróstegui JI, et al. Palindromic rheumatism: Evidence of four subtypes of palindromic-like arthritis based in either MEFV or rheumatoid factor/ACPA status. *Joint Bone Spine*. 2021;88(6):105235. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105235
211. Cañete JD, Arostegui JI, Queiró R, Gratacós J, Hernández MV, Larrosa M, et al. An unexpectedly high frequency of MEFV mutations in patients with anti-citrullinated protein antibody-negative palindromic rheumatism. *Arthritis Rheum*. 2007;56(8):2784-2788. doi: 10.1002/art.22755
212. Mitrovic S, Hassold N, Kamissoko A, Rosine N, Mathian A, Mercy G, et al. Adult-onset Still's disease or systemic-onset juvenile idiopathic arthritis and spondyloarthritis: Overlapping syndrome or phenotype shift? *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Sep 24:keab726. doi: 10.1093/rheumatology/keab726
213. Rajabally MN, Watermeyer GA, Levin DA. A case of Crohn's disease complicated by adult onset Still's disease. *J Crohns Colitis*. 2010;4(4):475-478. doi: 10.1016/j.crohns.2010.02.010
214. Katsanos KH, Siozopoulou V, Sigounas D, Tsianos VE, Christodoulou D, et al. Adult-onset Still's disease preceding Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(3):e93-e98. doi: 10.1016/j.crohns.2012.05.019
215. Kono M, Oshitani N, Sawa Y, Watanabe K, Kamata N, Oiso R, et al. Crohn's disease complicated by adult-onset Still's disease. *J Gastroenterol*. 2003;38(9):891-895. doi: 10.1007/s00535-002-1167-3
216. Semiz H, Kobak S. Coexistence of sarcoidosis and adult onset Still disease. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2019;15(5):e18-e20. doi: 10.1016/j.reuma.2017.04.004
217. Ganhão S, Ferreira RM, Guerra M, Furtado A, Águeda A, Mariz E, et al. Adult-onset Still's disease in a patient with a previous diagnosis of acute sarcoidosis: A rare association. *J Clin Rheumatol*. 2021;27(7):e271. doi: 10.1097/RHU.0000000000001404
218. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, Ombrello AK, Collins JC, Pei W, et al. Somatic mutations in UBA1 and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2628-2638. doi: 10.1056/NEJMoa2026834
219. Kacar M, Pathak S, Savic S. Hereditary systemic autoinflammatory diseases and Schnitzler's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(Suppl 6):vi31-vi43. doi: 10.1093/rheumatology/kez448
220. Bixio R, Rossini M, Giollo A. Efficacy of interleukin-1 blockade in Schnitzler's syndrome without detectable monoclonal gammopathy: A case-based review. *Clin Rheumatol*. 2021;40(7):2973-2977. doi: 10.1007/s10067-020-05501-w
221. Fujita Y, Asano T, Sakai A, Norikawa N, Yamamoto T, Matsumoto H, et al. A case of Schnitzler's syndrome without monoclonal gammopathy successfully treated with canakinumab. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021;22(1):257. doi: 10.1186/s12891-021-04120-z
222. Gusdorf L, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis: An entity bridging monogenic and polygenic autoinflammatory disorders, and beyond. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(4):685-690. doi: 10.1111/jdv.15984
223. Hartig I, Schroeder JO, Mrowietz U. Neutrophilic urticarial dermatosis (NUD) in probable adult-onset Still disease responding to anakinra. *J Clin Rheumatol*. 2014;20(2):96-98. doi: 10.1097/RHU.0000000000000078
224. Narváez García FJ, Pascual M, López de Recalde M, Juárez P, Morales-Ivorra I, Notario J, et al. Adult-onset Still's disease with atypical cutaneous manifestations. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(11):e6318. doi: 10.1097/MD.00000000000006318
225. Verweyen EL, Pickering A, Grom AA, Schuler GS. Distinct gene expression signatures characterize strong clinical responders versus nonresponders to canakinumab in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(7):1334-1340. doi: 10.1002/art.41640

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

Файст Е. <https://orcid.org/0000-0002-9872-5282>

Течение и исходы COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: предварительные данные регистра НИИР/APP-COVID-19 и обзор литературы

Е.Л. Насонов^{1,2}, Б.С. Белов¹, А.М. Лиля^{1,3}, Е.С. Аронова¹, Г.И. Гриднева¹, А.В. Кудрявцева¹, Е.В. Сокол¹, А.В. Торгашина¹, И.Б. Виноградова⁴, Д.И. Абдулганиева⁵, А.Ю. Зименко⁶

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
³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1
⁴ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница 432017, Российская Федерация, Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, 7
⁵ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России 420012, Российская Федерация, Казань, ул. Бултерова, 49
⁶БУ «Сургутская окружная клиническая больница» 628408, Российская Федерация, Сургут, ул. Энергетиков, 24, корп. 2

Представлены материалы Российской базы данных НИИР/APP-COVID-19, включавшей взрослых (старше 18 лет) пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), перенесших COVID-19 (coronavirus disease 2019), и обзор литературы, касающийся течения и исходов COVID-19 у пациентов с этими заболеваниями. С 17 июля 2020 г. по 23 апреля 2021 г. было получено и проанализировано 156 сообщений. Исследуемая группа была представлена преимущественно женщинами (75%). Средний возраст пациентов составил 52,0±14,8 года, из них 53 (33,9%) пациента – в возрасте 60 лет и старше. Наиболее частыми клиническими проявлениями COVID-19 были лихорадка (62,2%), кашель (40,4%), anosmia (37,8%), одышка (33,3%). В период течения COVID-19 компьютерная томография органов грудной клетки была выполнена у 143 пациентов. При оценке по «эмпирической» визуальной шкале 0-я стадия поражения легких отмечалась у 49 (34,3%) пациентов, 1-я – у 40 (28%), 2-я – у 35 (24,5%), 3-я – у 19 (13,2%), 4-я – у 0. В исследуемой группе благоприятный исход был отмечен у 137 (97,9%) пациентов. Летальный исход зарегистрирован у 3 пациентов. У 131 пациента было оценено влияние перенесенной COVID-19 на течение ИВРЗ: у 52 (39,7%) пациентов течение ИВРЗ ухудшилось, у 1 (0,8%) – улучшилось, у 78 (59,5%) влияния не отмечено. Данные литературы, касающиеся риска инфицирования вирусом SARS-CoV-2, течения и исходов COVID-19 при ревматических и мышечно-скелетных заболеваниях, противоречивы, что диктует необходимость продолжения сбора данных, касающихся ревматологических проблем COVID-19, в российской популяции пациентов с учетом международного опыта.

Ключевые слова: COVID-19, иммуновоспалительные ревматические заболевания, базисные противоревматические препараты, генно-инженерные биологические препараты, ревматоидный артрит
Для цитирования: Насонов ЕЛ, Белов БС, Лиля АМ, Аронова ЕС, Гриднева ГИ, Кудрявцева АВ, Сокол ЕВ, Торгашина АВ, Виноградова ИБ, Абдулганиева ДИ, Зименко АЮ. Течение и исходы COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: предварительные данные регистра НИИР/APP-COVID-19 и обзор литературы. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):666–675.

COURSE AND OUTCOMES OF COVID-19 IN PATIENTS WITH IMMUNOINFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES: PRELIMINARY DATA FROM THE NIIR/APP-COVID-19 REGISTRY AND LITERATURE REVIEW

Evgeny L. Nasonov^{1,2}, Boris S. Belov¹, Aleksander M. Lila^{1,3}, Evgeniya S. Aronova¹, Galina I. Gridneva¹, Anastasia V. Kudryavtseva¹, Evgeniya V. Sokol¹, Anna V. Torgashina¹, Irina B. Vinogradova⁴, Diana I. Abduganieva⁵, Anna Yu. Zimenko⁶

The materials of the Russian NIIR/APP-COVID-19 database, which included adult (over 18 years old) patients with immuno-inflammatory rheumatic diseases (IIRD) who underwent COVID-19 (coronavirus disease 2019), and a literature review concerning the course and outcomes of COVID-19 in patients with these diseases, are presented. From July 17, 2020 to April 23, 2021, 156 messages were received and analyzed. The study group was represented mainly by women (75%). The average age of patients was 52.0±14.8 years, of which 53 (33.9%) patients were aged 60 years and older. The most frequent clinical manifestations of COVID-19 were fever (62.2%), cough (40.4%), anosmia (37.8%), shortness of breath (33.3%). During the course of COVID-19, computed tomography of the chest organs was performed in 143 patients. When assessed on an “empirical” visual scale, stage 0 of lung lesion was observed in 49 (34.3%) patients, stage 1 in 40 (28%), stage 2 in 35 (24.5%), stage 3 in 19 (13.2%), stage 4 in 0. In the study group, a favorable outcome was observed in 137 (97.9%) patients. Fatal outcome was registered in 3 patients. The effect of COVID-19 on the course of IIRD was assessed in 131 patients: in 52 (39.7%) patients, the course of IIRD worsened, in 1 (0.8%) it improved, in 78 (59.5%) there was no effect. Literature data on the risk of infection with the SARS-CoV-2 virus, the course and outcomes of COVID-19 in rheumatic and musculoskeletal diseases are contradictory, which dictates the need to continue collecting data on the rheumatological problems of COVID-19 in the Russian patient population, taking into account international experience.

Key words: COVID-19, immunoinflammatory rheumatic diseases, disease modifying antirheumatic drugs, rheumatoid arthritis

For citation: Nasonov EL, Belov BS, Lila AM, Aronova ES, Gridneva GI, Kudryavtseva AV, Sokol EV, Torgashina AV, Vinogradova IB, Abduganieva DI, Zimenko AYU. Course and outcomes of COVID-19 in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases: Preliminary data from the NIIR/APP-COVID-19 registry and literature review. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):666–675 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-666-675

Пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19, coronavirus disease 2019), этиологически связанной с вирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory coronavirus 2), спустя почти два года остается серьезной проблемой, несмотря на продолжающийся активный поиск эффективных мероприятий для ее контроля [1, 2]. Хотя инфекция SARS-CoV-2 обычно характеризуется легким/умеренно тяжелым течением и заканчивается выздоровлением, у некоторых пациентов (5–15%) развиваются тяжелая пневмония, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и генерализованная коагулопатия, ведущая к потенциально летальной мульти-органной недостаточности [3, 4]. Патогенез COVID-19 связан с вирус-индуцированной «дисрегуляцией» врожденного и приобретенного иммунитета, характеризующейся гиперпродукцией широкого спектра «провоспалительных», «антивоспалительных» и иммунорегуляторных цитокинов, других медиаторов воспаления, «патогенных» антител к SARS-CoV-2 и ведущей к развитию COVID-19 ассоциированного гипервоспалительного синдрома (цитокиновый шторм) [5–7]. Изучение характера течения и исходов COVID-19 у пациентов с ревматическими и мышечно-скелетными заболеваниями (РМЗ) и особенно с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) проводится в большинстве стран мира и рамках международного исследования C19-GRA (COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry) [8–11].

В июне 2020 г. было инициировано проспективное исследование (НИИР/APP-COVID-19). Целью исследования было накопление российского опыта, касающегося клинических особенностей, течения и исходов у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями, заболевшими COVID-19. Предварительные результаты данного исследования в сочетании с анализом международного опыта представлены в данной публикации.

Материал и методы

Российская база данных НИИР/APP-COVID-19 (июль 2020 г. – апрель 2021 г) была сформирована на основании сообщений ревматологов о взрослых (старше 18 лет) пациентах с РМЗ, перенесших COVID-19 (<https://rheumatolog.su/science/orgrosnik-COVID-19>). Сообщения были представлены в виде ответов на стандартизированный опросник, разработанный в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и состоящий из нескольких блоков информации, включающих данные о пациенте, перенесенном COVID-19, ИВРЗ и его лечении (см. Приложение). Информация о пациенте включала общие демографические данные (пол, возраст, статус

курения, коморбидные заболевания). Блок информации о COVID-19 содержал данные об анамнезе, клинике, методах верификации, результатах лабораторных и инструментальных методов обследования, в том числе компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ), лечении, исходе и возможных осложнениях COVID-19. Блок данных об ИВРЗ включал информацию о диагнозе пациента, давности заболевания, его активности на момент развития COVID-19 и влиянии коронавирусной инфекции на течение ИВРЗ, оцениваемом врачом. Блок информации о терапии ИВРЗ содержал данные о предшествующей вакцинации и медикаментозном лечении на момент развития COVID-19, включая глюкокортикоиды (ГК), базисные противовоспалительные препараты (БПВП), таргетные (т) БПВП и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). При анализе результатов тяжесть COVID-19 рассматривали как условный совокупный показатель, включавший оценку степени поражения легких «эмпирическим» методом по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, наличие или отсутствие клинических симптомов и осложнений, а также исход заболевания.

Для статистической обработки была использована программа Statistica, версия 12 (StatSoft Inc., США). Результаты корреляционного анализа считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

При подготовке статьи мы (ЕЛН) провели исчерпывающий поиск в базах данных MEDLINE (через PubMed), включавший все релевантные публикации до 1.11.2021. Поиск осуществлялся по следующим ключевым словам и ограничивался англоязычными публикациями: («Rheumatic disease», или immunemediated rheumatic diseases, или «systemic autoimmune rheumatic diseases», или «arthritis», или «rheumatoid arthritis», или «lupus», или «systemic sclerosis», или «vasculitis») и («COVID-19», или «coronavirus disease 2019», или «SARS-CoV-2») и («biologics», или DMARDs, или «TNF inhibitors», или «JAK inhibitors» или «Rituximab»). Всего было идентифицировано 495 статей, касающихся частоты и исходов COVID-19 при ИВРЗ.

Результаты и обсуждение

В настоящее время проанализированы данные, касающиеся 156 пациентов, клиничко-демографическая характеристика которых представлена в таблице 1.

Исследуемая группа была представлена преимущественно женщинами (75%). Средний возраст пациентов составил $52,0 \pm 14,8$ года, из них 53 (33,9%) пациента в возрасте 60 лет и старше. ИВРЗ были представлены большей частью (>68%) воспалительными заболеваниями

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

⁴Ulyanovsk Regional Clinical Hospital 432017, Russian Federation, Ulyanovsk, Tretyego Internatsionala str., 7

⁵Kazan State Medical University 420012, Russian Federation, Kazan, Burlerova str., 49

⁶Surgut Regional Clinical Hospital 628408, Russian Federation, Surgut, Energetikov str., 24, корпус 2

Контакты: Насонов Евгений Львович, nasonov@irramn.ru

Contacts: Evgeny Nasonov, nasonov@irramn.ru

Поступила 21.09.2021
Принята 25.10.2021

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с РМЗ, заболевших COVID-19

Характеристика	Число больных, n (%)
Пол	
– женский	117 (75%)
– мужской	39 (25%)
Возраст	
– 18–44 года	50 (32,1%)
– 45–59 лет	51 (32,7%)
– 60–74 года	47 (30,1%)
– 75–90 лет	5 (3,2%)
– старше 90 лет	1 (0,6%)
– данные отсутствуют	2 (1,3%)
Ревматическое заболевание	
– ревматоидный артрит	69 (44,2%)
– анкилозирующий спондилит	27 (17,3%)
– синдром Шегрена	12 (7,7%)
– системная склеродермия	11 (7,1%)
– системная красная волчанка	11 (7,1%)
– псориатический артрит	10 (6,4%)
– дерматомиозит	5 (3,2%)
– системные васкулиты	5 (3,2%)
– подагра	2 (1,3%)
– другие	4 (2,5%)
Противоревматическая терапия	
– БПВП	46 (29,5%)
– ГИБП или таргетные БПВП	44 (28,2%)
– комбинация БПВП и ГИБП/таргетные БПВП	23 (14,7%)
– глюкокортикоиды	62 (39,7%)
– без терапии БПВП/ГИБП	43 (27,6%)
Основные коморбидные заболевания	
– гипертоническая болезнь	66 (42,3%)
– ишемическая болезнь сердца	22 (14,1%)
– сахарный диабет	13 (8,3%)
– ожирение (ИМТ \geq 30)	21 (13,5%)
Статус курения	
– курильщик	4 (2,6%)
– курильщик в прошлом	13 (8,3%)
– никогда не курили	111 (71,2%)
– неизвестно	28 (17,9%)
Активность ИВРЗ на момент развития COVID-19	
– высокая	25 (16,0%)
– умеренная	49 (31,4%)
– низкая	50 (32,1%)
– ремиссия	22 (14,1%)
– неизвестно	10 (6,4%)

Примечание: БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ИМТ – индекс массы тела; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания

суставов, включая ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилит (АС) и псориатический артрит (ПСА). Около трети случаев составляли другие системные аутоиммунные ревматические заболевания (САРЗ), в т. ч. синдром Шегрена (СШ), системная склеродермия (ССД), системная красная волчанка (СКВ), дерматомиозит, системные васкулиты. Распределение больных по группам в зависимости от проводимой противовоспалительной терапии было примерно схожим (~30%). Среди коморбидных

заболеваний чаще встречалась гипертоническая болезнь ($p<0,001$), реже – ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и ожирение. Активность ИВРЗ на момент заболевания COVID-19 была оценена у 146 пациентов, из которых в 85% случаев имела место активность воспалительно-го процесса.

У 88 пациентов присутствовали те или иные клинические проявления COVID-19. Бессимптомное течение отмечалось у 15 пациентов. Наиболее частыми клиническими проявлениями COVID-19 были лихорадка (62,2%), кашель (40,4%), аносмия (37,8%), одышка (33,3%), головная боль (26,3%), недомогание (25%), слабость (25%), ломота в теле (23,1%), миалгия (17,9%), артралгия (17,3%), дисгевзия (17,3%). В период развития COVID-19 компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК) была выполнена у 143 пациентов. При оценке по «эмпирической» визуальной шкале нулевая стадия поражения легких отмечалась у 49 (34,3%) пациентов, 1-я – у 40 (28%), 2-я – у 35 (24,5%), 3-я – у 19 (13,2%), 4-я – у 0. Статистически значимых ассоциаций между КТ-стадией поражения легких и ревматологическим диагнозом, а также возрастом, полом, статусом курения, наличием коморбидных заболеваний и активностью ИВРЗ на момент дебюта COVID-19 выявлено не было.

Противовоспалительная терапия включала следующие препараты: гидроксихлорохин – 27 (17,3%) пациентов; тоцилизумаб – 10 (6,4%); барицитиниб – 3 (1,9%); олокизумаб – 2 (1,3%). Глюкокортикоиды *per os* получал 21 (13,5%) пациент, ГК парентерально – 32 (20,5%). Плазму от выздоровевших пациентов применяли у 3 (1,9%) больных, внутривенный иммуноглобулин – у 3 (1,9%). 17 (10,9%) больных не получали лечения, за исключением ухода.

Серьезные осложнения COVID-19 были отмечены в 3 случаях: синдром «цитокинового шторма» – у 2 (1,3%) пациентов, ОРДС – у 1 (0,6%) пациента. У всех пациентов заболевание закончилось выздоровлением. 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. В целом благоприятный исход был отмечен у 137 (97,9%) пациентов.

У 131 пациента было оценено влияние COVID-19 течение ИВРЗ: у 52 (39,7%) пациентов течение ИВРЗ ухудшилось, у 1 (0,8%) – улучшилось, у 78 (59,5%) состояние осталось без изменений. Установлено, что ухудшение течения ИВРЗ после перенесенного COVID-19 ассоциировалось с курением ($r=0,18$; $p<0,05$), высокой активностью ИВРЗ на момент развития инфекции ($r=-0,3$; $p<0,05$) и такими проявлениями COVID-19, как лихорадка ($r=0,18$; $p<0,05$), кашель ($r=0,24$; $p<0,05$), головная боль ($r=0,27$; $p<0,05$), боль в суставах ($r=0,22$; $p<0,05$) и миалгия ($r=0,3$; $p<0,05$). Связь между течением ИВРЗ на фоне COVID-19 и проводимой терапией отсутствовала.

Отдельно проанализирована группа пациентов с бессимптомным течением COVID-19, которая включала 15 пациентов, преимущественно молодых женщин (86,7%); медиана возраста – 41 [41; 48] год. Среди них РА был у 5 пациентов, СКВ – у 2, АС – у 1, синдром Шегрена – у 3, ССД – у 1, дерматомиозит – у 2, псориатический артрит – у 1. Активность ИВРЗ на момент заболевания COVID-19 была низкой у 6 (40%) пациентов и умеренной – у 7 (46,7%), еще 2 (13,3%) пациента находились в ремиссии. Коморбидные заболевания имели место у 4 пациентов:

сочетание артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца – у 1 пациентки (70 лет), артериальная гипертензия и коморбидное ожирение – у 1 пациентки (75 лет), интерстициальное заболевание легких – у 1 пациентки, кожный псориаз – у 1 пациентки. В 5 случаях диагноз COVID-19 был установлен на основании результата ПЦР РНК SARS-CoV-2, в 5 случаях – на основании клинических симптомов в сочетании с выявлением типичных изменений при КТ легких, у 2 пациентов – на основании обнаружения IgG и IgM антител к SARS-CoV-2.

Данные литературы, касающиеся характера течения, факторов риска и летальности у пациентов с РМЗ, перенесших COVID-19, проведенных в разных странах мира, характеризуются чрезвычайным разнообразием (табл. 2).

Очевидно, что на результаты и выводы влияют тип исследования (перекрестное, когортное, проспективное, ретроспективное, регистры, и др.), особенности популяций пациентов (все РМЗ, только ИВРЗ или САРЗ), структура (и выборка) групп сравнения и, вероятно, региональные

Таблица 2. Исходы у пациентов с ревматическими и мышечно-скелетными заболеваниями, заболевших COVID-19

Авторы	Тип исследования	Заболевания (n)	Результаты	Летальность
Исследования				
Haberman R.H., et al. [12]	Проспективное, когортное (США)	РА, СпА (n=103)	· Риск госпитализации: ГК (RR=26,22); ингибиторы JAK (RR=10,23)	4%
Fernandez-Gutierrez B., et al. [13]	Проспективное, когортное (Испания)	РМЗ (n=3951)	· Частота госпитализации – 1,5% · Риск госпитализации: ГК (RR=1,7), ингибиторы ФНО-α (RR=0,3)	нд
Topless R.K., et al. [14]	Ретроспективное, когортное (США)	РМЗ (n=5409); контроль (n=473139)	нд	РА (RR=1,90)
Constantino F., et al. [15]	Перекрестное (Франция)	РМЗ (СпА, РА, ПсА) (n=655)	· Частота госпитализации – 0,8%	0
Ferri C., et al. [16]	Перекрестное (Италия)	РМЗ (n=1641)	нд	0,06%
Conway R., et al. [17]	Регистр (С19-GRA, Ирландия)	РМЗ (n=105)	· Частота госпитализации – 45,5% · Риск госпитализации: возраст (OR=1,06), коморбидность (OR=1,93), прием ГК (OR=15,01)	9,5%
D'Silva K.M., et al. [18]	Многоцентровое (электронная база данных, Канада)	САРЗ (n=2379)	· Риск госпитализаций (RR=1,14), поступление в ОИТ (RR=1,320), ОПН (RR=1,81), венозный тромбоз (RR=1,74) · Отсутствие риска ИВЛ и летальности	нд
Giafrancesco M., et al. [8]	Регистр С19-GRA (40 стран)	РМЗ (n=600)	· Тяжелое течение – нд; госпитализация – 46,0% · Риск госпитализации: прием ГК ≥10 мг/сут. (OR=2,05) · Отсутствие связи: монотерапия сБПВП, комбинированная терапия БПВП с ГИБП и тБПВП прием НПВП · Снижение риска госпитализации: лечение ингибиторами ФНО-α (OR=0,40)	9,0%
Strangfeld A., et al. [9]	Регистр С19-GRA	РМЗ (n=3729)	· Тяжелое течение – нд; госпитализация – 49,0% · Риск летальности (по сравнению с монотерапией МТ): пожилой возраст (OR=3,0), мужской пол (OR=1,46), КВЗ (OR=1,68), ИЗЛ/ХОБЛ (OR=1,68), прием ГК ≥10 мг/сут. (OR=1,69); высокая/умеренная активность (OR=1,87), лечение РТМ (OR=4,04), иммуносупрессивными препаратами (АЗА, ММФ, ЦФ ЦсА; OR=2,22), СУЛЬФ (OR=3,6), отсутствие приема БПВП (OR=2,11)	10,5%
Sparks J.A., et al. [10]	Регистр С19-GRA	РА (n=2896)	· Частота госпитализации – 21% · Тяжелое течение (по сравнению с лечением ингибиторами ФНО-α): РТМ (OR=4,15); ингибиторы JAK (OR=2,06) · Отсутствие связи: АБЦ, ингибиторы ИЛ-6	5,5%
England D.R., et al. [19]	Когортное (США)	РА (n=33886); контроль (n=33886)	· Риск заболеть COVID-19 (HR=1,25) · Риск госпитализации или летальности (HR=1,35) · Риск госпитализации или летальности: прием БПВП, ГК; отсутствие риска: обнаружение АЦБ, коморбидность	нд
Marques C.D.L., et al. [20]	Многоцентровое, наблюдательное, когортное (ReumaCoV Brasil registry, Бразилия)	РМЗ (n=334)	· Тяжелое течение – нд; госпитализация – 33,0% · Пребывание в ОИТ (33%), ИВЛ (15%) · Риск летальности: возраст старше 50 лет, лечение ГК и ЦФ	8,4%
Cordtz R., et al. [21]	Когортное (Дания)	РМЗ (n=58052); популяционный контроль (n=4,5 млн)	· Риск госпитализаций (HR=1,46) – РА (n=22440; HR=1,72) – СВ (n=4072; HR=1,82) · Потребность в госпитализации не зависела от лечения ингибиторами ФНО-α, ГХ и ГК · Риск тяжелого течения COVID-19: РА (HR=1,43)	нд
Attauabi M., et al. [22]	Когортное, популяционное (Дания)	РМЗ (n=20513; 328 – с COVID-19); контроль (n=583788; 10792 – с COVID-19)	· Тяжелое течение – нд, госпитализация – 41,8% · Риск госпитализации (31,1% против 18,6%; p<0,01) · Риск тяжелое течение: ГК (OR=3,56), иммуносупрессивная терапия (OR=3,59) · Снижение риска тяжелого течения: ГИБП (OR=0,47)	9,8% против 4,3% (p<0,01)

Авторы	Тип исследования	Заболевания (n)	Результаты	Летальность
Hsu T.Y.-T., et al. [23]	Ретроспективное, сравнительное	PM3 (n=57); контроль (n=232)	Пациенты с ИВРЗ по сравнению с контролем · Риск перевода в ОИТ (OR=2,08) · Риск ИВЛ (OR=2,60) · Риск госпитальной летальности (OR=1,78) Пациенты с ИВРЗ, соответствующие критериям COVID-19 гипервоспалительного синдрома (индекс тяжести >2): риск перевода в ОИТ (OR=3,45); риск ИВЛ (OR=66,20) · Риск госпитальной летальности (OR=16,37)	нд
FAI2R/SFR/SNFM/ SOFREMIP/CRI/ IMIDIATE consortium and contributors [24]	Когортное (Франция)	PM3 (n=694); контроль (n=175)	· Тяжелое течение – 12,5%, госпитализация – 37,0% · Риск летальности (OR=1,45) · Тяжелое течение COVID-19: возраст (OR=1,08), АГ (OR=1,86), ИМТ (OR=1,07), прием ГК (OR=1,97), ММФ (OR=6,6), РТМ (OR=4,21)	8,3%
Tan E.H., et al. [25]	Мультинациональное, сетевое, когортное (США, Испания, Южная Корея)	Аутоиммунные заболевания (n=133598; 48148 – с COVID-19); контроль (n=70660; грипп)	· Частота ОРДС (4,3% против 2,2%)	24,6% АИЗ против 6,3% в контроле
Hasseli R., et al. [26]	Регистр (Германия)	PM3 (n=468; 48% – с РА)	· Риск госпитализации: возраст >65 лет (OR=2,24), КВЗ (OR=3,36), ИЗЛ/ХОБЛ (OR=2,97), ОПН (OR=2,96), умеренная/ высокая активность (OR=1,96), прием ГК (>5 мг/сут.) (OR=3,67)	нд
Gamboa-Cárdenas R.V., et al. [27]	Проспективное (Перу)	САРЗ (n=1148; 154 – с COVID-19)	· Частота госпитализации – 21,4% · Риск госпитализации: возраст (OR=1,06), АГ (OR=3,95), злокачественные новообразования (OR=9,0), число пораженных органов (OR=2,26), поздний диагноз COVID-19 (OR=1,36)	нд
Esatoglu S.N., et al. [28]	Когортное (Турция)	PM3 (n=167)	· Выздоровление (14,5%), госпитализация (85,5%), кислородная поддержка (85,5%), ОИТ (13%) · Риск неблагоприятного исхода: ГК (OR=4,53), ХЗП (OR=12,8%), ХЗЛ (OR=2,66), ожирение (OR=3,7) · Терапия: ГИБП (нд), БПВП (RR=0,36)	10%
Pablos J.L., et al. [29]	Сравнительное, когортное (Испания)	PM3 (n=228); контроль (n=228)	· Госпитализация – 71,1%, тяжелое течение – 13,5% · Тяжелое течение COVID-19 (31,6% при PM3 против 28,1% в контроле) · Риск тяжелого течения COVID-19: возраст (OR=4,83), мужской пол (OR=1,93), СЗСТ (OR=1,82)	18,1%
Montero F., et al. [30]	База данных (Испания)	PM3 (n=62)	· Госпитализация – 67,7% · Риск госпитализации: мужской пол (OR=8,63), ИЗЛ (OR=27,47), прием ГК (OR=9,95)	нд
Freites Nuñez D.D., et al. [31]	Наблюдательное (Испания)	PM3 (n=123)	· Тяжелое течение – нд; госпитализация – 43,9% · Риск госпитализации: пожилой возраст (OR=1,08), АРЗ (OR=3,55 против не-АРЗ)	22,2%
Mena-Vázquez N., et al. [32]	Многоцентровое наблюдательное (Испания)	PM3 (n=78); контроль (n=78; COVID-19)	· Риск летальности: возраст (OR=1,1) · Риск госпитализаций: возраст (OR=1,1), АГ (OR=3,9)	нд
Bakasis A.D., et al. [33]	Наблюдательное (Греция)	САРЗ, заболевшие COVID-19 (n=77)	· Госпитализация – 23,3%, тяжелое течение – нд · Тяжесть COVID-19: ГК (60,0% против 29,9%; p<0,003); ММФ (40,0% против 7,5%; p=0,003); РТМ (10,0% против 0%; p=0,009) · Риск госпитализации: пожилой возраст (OR=1,09), заболевания легких (OR=6,43)	1,3%
Serling-Boyd N., et al. [34]	Когортное (США)	PM3, заболевшие COVID-19 (n=143); контроль (n=688)	· Риск госпитализации (HR=0,87), ОИТ (HR=1,27), летальности (HR=1,02), ИВЛ (HR=1,51)	нд
Scirè C.A., et al. [35]	Регистр CONTROL-19 (C19- GRA, Италия)	PM3 (n=232)	· Тяжелое течение – нд; госпитализация: 69,8%	19,0%
Raiker R., et al. [36]	Сравнительное, когортное (США)	РА (n=9730); контроль (n=656979; COVID-19)	· Увеличение риска летальности (RR=2,11), госпитализации (RR=1,60), ОИТ (RR=1,86), ИВЛ (RR=1,62), ОРДС (RR=1,89), ОПН (RR=2,13), тяжелого течения COVID-19 (RR=1,89), ишемического инсульта (RR=2,62), венозных тромбозов (RR=2,30), сепсиса (RR=1,97) (без поправки на возраст и коморбидность); венозных тромбозов (RR=1,18) и сепсиса (RR=1,97) (с поправкой на возраст и коморбидность) · Риск госпитализаций: связан с лечением РТМ, ингибиторами ИЛ-6; не связан с лечением ингибиторами JAK, абатацептом и ингибиторами ФНО-α	нд

Авторы	Тип исследования	Заболевания (n)	Результаты	Летальность
Alzahrani Z.A., et al. [37]	Ретроспективное (Саудовская Аравия)	PM3 (n=47)	· Тяжелое течение – 19,1%, госпитализация – 48,9%	2,1%
Schmajuk G., et al. [38]	Ретроспективное, когортное (США)	PM3 (n=501); контроль (n=25615)	· Тяжелое течение: PM3 – 37,7%, контроль – 28,5% · Госпитализация, летальность: GK≤10 мг/сут. (OR=1,33); GK≥10 мг/сут. (OR=1,29)	6,4% против 4,5% в группе контроля
Bertoglio I.M., et al. [39]	Перекрестное (Бразилия)	СКВ (n=319); контроль (n=251800)	· Риск летальности (RR=1,738) и неблагоприятного исхода (RR=1,391) · Риск летальности (RR=2,205) и неблагоприятного исхода (RR=1,654) при СКВ по сравнению с другими коморбидными заболеваниями	40,3%
Raiker R., et al. [40]	Ретроспективное (сеть TriNetX)	СКВ с COVID-19 (n=2140); СКВ без COVID-19 (n=29853); контроль (n=732291)	· Летальность при СКВ с COVID-19 против СКВ без COVID-19 (RR=1,26) · СКВ с COVID-19: риск госпитализаций (RR=1,28), ИВЛ (RR=1,58), инсульта (RR=2,18), венозных тромбозов (RR=2,22), сепсиса (RR=1,37) (p<0,001 во всех случаях) · Волчаночный нефрит с COVID-19: риск госпитализаций (RR=1,36), ОПН (RR=2,32), сепсиса (RR=2,07)	нд
Bachiller-Corral J., et al. [41]	Ретроспективное (Испания)	PM3 (n=41); COVID-19 (n=2315)	· Риск госпитализации пациентов с PM3 по сравнению с контролем (OR=1,91): РА (OR=2,021), СКВ (OR=3,38), СШ (OR=4,90), СВ (OR=3,90), РПМ (OR=2,21); лечение PTM (OR=12,88), ингибиторами JAK (OR=7,36), ингибиторами ФНО-α (OR=0,88)	24,3%
Regierer A.C., et al. [42]	Регистр (German COVID-19-RMD, Германия)	PM3 (n=2274)	· Тяжесть COVID-19: возраст старше 65 лет (OR=2,6), мужской пол (OR=1,7), PTM (OR=5,4), ингибиторы JAK (OR=1,8); ингибиторы ФНО-α (OR=0,6); GK 0 мг/сут. + низкая/умеренная активность (OR=1); GK<10 мг/сут. + низкая/умеренная активность (OR=1,6); GK>10 мг/сут. + низкая/умеренная активность (OR=4,6); GK 0 мг/сут. + умеренная/высокая активность (OR=2,0); GK<10 мг/сут. + умеренная/высокая активность (OR=2,4); GK>10 мг/сут. + умеренная/высокая активность (OR=5,3)	3,6%
Bower H., et al. [43]	Национальный мультирегистр (Швеция)	РА (n=53455); другие хронические артриты (n=57112). Популяционный контроль	· Госпитализация (все): РА (9,9% против 5,9%; HR=1,21); другие ХА (6,5% против 4,3%; HR=1,16); PTM (HR=1,25) · Госпитализация (COVID-19): РА (0,7% против 0,4%; HR=1,40); другие ХА (0,4% против 0,3%; HR=1,20); PTM (HR=1,03), ингибиторы JAK (HR=2,72) · Поступление в ОИТ (COVID-19): РА (0,06% против 0,04%; HR=1,53); другие ХА (0,02% против 0,03%; HR=0,76) · Летальность (все): РА (1,8% против 0,9%; HR=1,18); другие ХА (0,6% против 0,4%; HR=0,98); PTM (HR=2,52), ингибиторы JAK (HR=1,30) · Летальность (COVID-19): РА (0,30% против 0,11%; HR=1,27); другие ХА (0,05% против 0,04%; HR=0,83); PTM (HR=3,20), ингибиторы JAK (HR=10,03)	
Peach E., et al. [44]	Когортное (Великобритания)	CAP3 (n=168691)	· У пациентов с CAP3 – увеличение риска летальности, связанной с COVID-19, в возрасте около 35 лет, чаще у женщин, в то время как в общей популяции – увеличение риска в возрасте >55 лет, чаще у мужчин	
Rutter M., et al. [45]	Госпитальная статистика (Великобритания)	CAP3 (n=168680)	· Частота COVID-19 ПЦР – 1,11%: ASIR – в 1,54 выше, чем в популяции · Летальность – 0,42%: в 2,41 раза выше, чем в популяции	
Williamson E.J., et al. [46]	Аналитическая платформа OpenSAFELY (Великобритания)	Популяция пациентов с COVID-19 (n=17287392)	· Летальность связана с мужским полом (HR=1,59), возрастом, сахарным диабетом, тяжелой астмой, РА, СКВ, псориазом (HR=1,33)	
Wegrzyn L., et al. [47]	Когортное (электронная база данных, США)	РА (n=910)	Частота госпитализации: · ГИБП (не ингибиторы ФНО-α) – 43%, сбПВП – 28%, ингибиторы JAK – 19%, ингибиторы ФНО-α – 17% · Прием ингибиторов JAK (aOR=0,32) и ингибиторов ФНО-α (aOR=0,34) ассоциировался со снижением риска госпитализаций по сравнению с ГИБП (не ингибиторы ФНО-α)	
Chuo C.-Y., et al. [48]	Ретроспективное (сеть TriNetX)	Основная группа (n=1014; РА); контроль (n=3024). Подгруппа с РА (n=249); контроль (n=745)	· Риск госпитализации или летальности (основная группа): РА – 24,6% (OR=1,08), контроль – 23% · Риск ИВЛ (подгруппа): РА – 18,8% (OR=0,94), контроль – 18,1% · Риск летальности (подгруппа): РА – 14,5% (OR=0,86), контроль – 14,4%	
Метаанализы				
Akiyama S., et al. [49]	62 исследования	Аутоиммунные заболевания (n=319026)	· Риск COVID-19 при аутоиммунных заболеваниях по сравнению с популяцией (OR=2,19; p=0,038) · Прием ГК ассоциировался с увеличением риска тяжелого течения COVID-19; лечение сбПВП и тбПВП – со снижением риска тяжелого течения COVID-19	

Авторы	Тип исследования	Заболевания (n)	Результаты	Летальность
Wang Q., et al. [50]	20 исследований	PM3, заболевшие COVID-19 (n=2000)	· Риск заболеть COVID-19 по сравнению с популяцией (OR=1,53; p=0,0001) · Риск госпитализаций (OR=1,36; p=0,247), поступления в ОИТ (OR=1,94; p=0,098) и летального исхода (OR=1,29; p=0,248) · Риск госпитализации связан с пожилым возрастом и коморбидными заболеваниями; лечение ингибиторами ФНО-α ассоциируется со снижением риска госпитализации	
Yang H., et al. [51]	50 исследований	COVID-19 (n=307828)	· Увеличение риска летальности у пациентов с АИЗ (p<0,001) по сравнению с пациентами без АИЗ (p<0,001)	

Примечание. РА – ревматоидный артрит; СпА – спондилоартрит; ГК – глюкокортикоиды; RR – относительный риск (relative risk); JAK – Янус-киназа (Janus-kinase); PM3 – ревматические и мышечно-скелетные заболевания; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; нд – нет данных; ПсА – псориатический артрит; C19-GRA – COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry; OR – отношение шансов (odds ratio); CAP3 – системные аутоиммунные ревматические заболевания; ОИТ – отделение интенсивной терапии; ОПН – острая почечная недостаточность; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; СБВП – стандартные базисные противовоспалительные препараты; БВП – базисные противовоспалительные препараты; ГИБП – генно-инженерные базисные препараты; ТБВП – таргетные базисные противовоспалительные препараты; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; МТ – метотрексат; КВЗ – кардиоваскулярные заболевания; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; РТМ – ритуксимаб; АЗА – азатиоприн; ММФ – микофенолата мофетил; ЦФ – циклофосфамид; ЦСА – циклоспорин А; СУЛЬФ – сульфасалазин; АБЦ – абатацепт; ИЛ – интерлейкин; HR – отношение рисков (hazard ratio); АЦБ – антитела к цитруллинированным белкам; СВ – системные васкулиты; ГХ – гидроксихлорохин; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; АГ – артериальная гипертензия; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; АИЗ – аутоиммунные заболевания; ХЗП – хронические заболевания почек; ХЗЛ – хронические заболевания легких; СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани; АРЗ – аутоиммунное ревматическое заболевание; СКВ – системная красная волчанка; СШ – синдром Шегрена; РПМ – ревматическая полимиалгия; ХА – хронические артриты; ASIR – age-standardised infection rate; aOR – отношение скорректированных шансов (adjusted odds ratio).

особенности организации медицинской помощи пациентам как с COVID-19, так и с РМЗ в разных странах мира.

У пациентов с ИВРЗ пожилой возраст, мужской пол, необратимое повреждение внутренних органов, коморбидная патология (при ИВРЗ встречается чаще, чем в популяции) [52, 53] потенциально могут приводить к увеличению «чувствительности» к SARS-CoV-2 (и сопутствующим вирусным и бактериальным инфекциям) и риску тяжелого течения COVID-19 [9, 16, 17, 20, 21, 24, 26, 27, 29–33, 42, 45, 49, 50]. В Великобритании в период первой волны пандемии COVID-19 у пациентов с CAP3 риск инфекции SARS-CoV-2 был на 54% выше, чем в популяции, и сопровождался 2-кратным увеличением летальности от осложнений COVID-19 [45]. По данным метаанализа, риск заболеть COVID-19 у пациентов с CAP3 выше (отношение шансов (OR, odds ratio) – 2,19), чем у пациентов без этих заболеваний [49]. Однако, по данным других исследований, частота инфекции SARS-CoV-2 при ИВРЗ не отличалась или была ниже, чем в популяции, и не зависела от приема противовоспалительных препаратов (включая гидроксихлорохин) [54–57]. Следует иметь в виду, что пациенты с ИВРЗ более строго придерживаются рекомендаций по профилактике инфицирования SARS-CoV-2 (самоизоляция, социальное дистанцирование, и др.) [58]. У пациентов с CAP3 увеличение риска летальности, связанной с COVID-19, чаще имеет место у женщин в возрасте около 35 лет, в то время как в общей популяции увеличение летальности от COVID-19 характерно для мужчин старше 55 лет [44]. По данным исследования OpenSAFELY, летальность у пациентов с РА, СКВ и псориазом на 14% выше, чем в популяции [46].

Наиболее частыми формами коморбидной патологии у пациентов с ИВРЗ, заболевшими COVID-19, были заболевания сердечно-сосудистой (37%) и эндокринной (25%) систем, патология легких (23%), реже – заболевания почек (11%) и печени (6%) [59]. Это соответствует данным широкомасштабного популяционного исследования (n=10131), свидетельствующего о том, что риск летальности был связан с возрастом и высокими значениями индекса коморбидности (Charlson) (aHR=1,93), мужским полом (aHR=2,07), сахарным диабетом (aHR=1,40), артериальной гипертензией (aHR=1,30) [60].

Наряду с классическими факторами риска неблагоприятного прогноза у пациентов с ИВРЗ тяжелое течение

COVID-19 и летальность связаны с активностью воспаления, иммуносупрессивной терапией, в первую очередь ГК [8, 12, 13, 17, 19, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 33, 38, 42], ритуксимабом [9, 10, 24, 33, 36, 41–43, 61] и, вероятно, ингибиторами JAK [10, 12, 41–43]. Следует, однако, подчеркнуть, что, хотя длительная терапия ГК (>10 мг/сут.) является независимым фактором риска неблагоприятных исходов у пациентов с ИВРЗ, заболевших COVID-19, нельзя исключить, что факт приема ГК является «суррогатным» показателем (confounding by indication) воспалительной активности ИВРЗ [62]. По данным немецкого регистра, у пациентов с ИВРЗ риск тяжелого течения COVID-19 нарастал в зависимости от активности заболеваний и дозы ГК [42]. С другой стороны, лечение ингибиторами ФНО-α ассоциируется со снижением риска тяжелого течения COVID-19 [8, 13, 41, 42, 47, 50]. Представляют интерес данные об удвоении риска летальных исходов у пациентов с СКВ, заболевших COVID-19, по сравнению с популяционным [40]. Тяжелое течение COVID-19 может быть связано с гиперэкспрессией гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) 2 при СКВ, что приводит к увеличению риска инфекции SARS-CoV-2 [63] и вирус-индуцированному иммуноответу, характерному как для COVID-19, так и для СКВ [7, 64]. Кроме того, у пациентов с СКВ, заболевших тяжелым COVID-19, еще до начала заболевания выявляются нейтрализующие анти-ИФН-α [65], которым придают важное патогенетическое значение в развитии тяжелого COVID-19 [66].

В целом полученные данные не дают окончательного ответа на вопрос о взаимоотношениях между инфекцией SARS-CoV-2, развитием COVID-19, течением исходами ИВРЗ. Это диктует необходимость расширения российской базы данных НИИР/APP-COVID-19 в контексте накопления мирового опыта, касающегося проблем COVID-19 в ревматологии.

Прозрачность исследования

Исследование выполнено в рамках темы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» «Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях и проблемы безопасности антиревматической терапии» (AAAA-A19-119021190148-3).

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 получили гонорар за статью.

Благодарность

Авторы выражают искреннюю признательность всем коллегам, поддержавшим инициативу НИИР/APP и приславшим данные на пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белов БС, Лиля АМ. COVID-19 и ревматология: год спустя. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):31-36. [Belov BS, Lila AM. COVID-19 and rheumatology: A year later. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):31-36 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-31-36
2. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10223):470-473. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9
3. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):141-154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7
4. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2451-2460. doi: 10.1056/NEJMc2009575
5. Weatherhead JE, Clark E, Vogel TP, Atmar RL, Kulkarni PA. Inflammatory syndromes associated with SARS-CoV-2 infection: Dysregulation of the immune response across the age spectrum. *J Clin Invest*. 2020;130(12):6194-6197. doi: 10.1172/JCI1145301
6. 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
7. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Решетняк ТМ, Лиля АМ, Ананьева ЛП, Лисицина ТА, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):353-367. [Nasonov EL, Beketova TV, Reshetnyak TM, Lila AM, Ananieva LP, Lisitsyna TA, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: At the crossroads of thromboinflammation and autoimmunity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):353-367 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-353-367
8. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: Data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(7):859-866. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217871
9. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, Lawson-Tovey S, Liew JW, Mateurs EF, 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
10. 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;80(9):1137-1146. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220418
11. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Yazdany J, Machado PM, Robinson PC. COVID-19 Global Rheumatology Alliance Registry, anti-IL-6 therapy, shared decision-making and patient outcomes. Response to: 'Correspondence on 'Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry' by Gianfrancesco et al. Compassionate use of tocilizumab in severe COVID-19 with hyperinflammation prior to advent of clinical trials – A real-world district general hospital experience' by Khan et al, 'Comment on 'Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 global rheumatology alliance physician-reported registry' by Gianfrancesco M, et al' by Andreica et al and 'COVID-19 outcomes in patients with systemic autoimmune diseases treated with immunomodulatory drugs' by Ansarin et al. *Ann Rheum Dis*. 2020 Aug 12;annrheumdis-2020-218713. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218713
12. Haberman RH, Castillo R, Chen A, Yan D, Ramirez D, Sekar V, et al.; NYU WARCOV Investigators. COVID-19 in patients with inflammatory arthritis: A prospective study on the effects of comorbidities and disease-modifying antirheumatic drugs on clinical outcomes. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(12):1981-1989. doi: 10.1002/art.41456
13. Fernandez-Gutierrez B, Leon L, Madrid A, Rodriguez-Rodriguez L, Freites D, Font J, et al. Hospital admissions in inflammatory rheumatic diseases during the peak of COVID-19 pandemic: Incidence and role of disease-modifying agents. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X20962692. doi: 10.1177/1759720X20962692
14. Topless RK, Phipps-Green A, Leask M, Dalbeth N, Stamp LK, Robinson PC, et al. Gout, rheumatoid arthritis, and the risk of death related to coronavirus disease 2019: An analysis of the UK biobank. *ACR Open Rheumatol*. 2021;3(5):333-340. doi: 10.1002/acr2.11252
15. Costantino F, Bahier L, Tarancón LC, Leboime A, Vidal F, Bessalah L, et al. COVID-19 in French patients with chronic inflammatory rheumatic diseases: Clinical features, risk factors and treatment adherence. *Joint Bone Spine*. 2021;88(1):105095. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.105095
16. Ferri C, Giuggioli D, Raimondo V, L'Andolina M, Tavoni A, Cecchetti R, et al. COVID-19 & ASD Italian Study Group. COVID-19 and rheumatic autoimmune systemic diseases: Report of a large Italian patients series. *Clin Rheumatol*. 2020;39(11):3195-3204. doi: 10.1007/s10067-020-05334-7
17. Conway R, Nikiphorou E, Demetriou CA, Low C, Leamy K, Ryan JG, et al. COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Predictors of hospitalization in patients with rheumatic disease and COVID-19 in Ireland: Data from the COVID-19 global rheumatology alliance registry. *Rheumatol Adv Pract*. 2021;5(2):rkab031. doi: 10.1093/rap/rkab031
18. D'Silva KM, Jorge A, Cohen A, McCormick N, Zhang Y, Wallace ZS, Choi HK. COVID-19 outcomes in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases compared to the general population: A US multicenter, comparative cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(6):914-920. doi: 10.1002/art.41619
19. England DR, Roilul P, Yang Y, Lalil AC, Michaud K, et al. Risk of COVID-19 in rheumatoid arthritis: A National Veterans affairs matched cohort study in at-risk individuals. *Arthritis Rheum*. 2021;10.1002/art.41800. doi: 10.1002/art.41800
20. Marques CDL, Kakehasi AM, Pinheiro MM, Mota LMH, Albuquerque CP, Silva CR, et al. High levels of immunosuppression are related to unfavorable outcome in hospitalized patients

- with rheumatic disease and COVID-19: First results of ReumaCoV Brasil Registry. *RMD Open*. 2021;7:e0011461. doi: 10.1136/tmo-dopen-2020-001461
21. Cordtz R, Lindhardsen J, Soussi BG, Vela J, Uhrenholt L, Westermann R, et al. Incidence and severeness of COVID-19 hospitalization in patients with inflammatory rheumatic disease: A nationwide cohort study from Denmark. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(S1):159-167. doi: 10.1093/rheumatology/keaa897
 22. Attaoui M, Seidelin JB, Felding OK, Wewer MD, Vinther Arp LK, Sarikaya MZ, et al. Coronavirus disease 2019, immune-mediated inflammatory diseases and immunosuppressive therapies – A Danish population-based cohort study. *J Autoimmun*. 2021;118:102613. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102613
 23. Hsu TY-T, D'Silva KD, Patel NJ, Wang J, Mueller AA, Fu X, et al. Laboratory trends, hyperinflammation, and clinical outcomes for patients with a systemic rheumatic disease admitted to hospital for COVID-19: A retrospective, comparative cohort study. *Lancet Rheumatol* 2021;3(9):e638-e647. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00140-5
 24. FAI2R /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
 25. Tan EH, Sena AG, Prats-Urribe A, You SC, Ahmed WU, Kostka K, et al. COVID-19 in patients with autoimmune diseases: Characteristics and outcomes in a multinational network of cohorts across three countries. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(S1):S137-S150. doi: 10.1093/rheumatology/keab250
 26. Hasseli R, Mueller-Ladner U, Hoyer BF, Krause A, Lorenz HM, Pfeil A, et al. Older age, comorbidity, glucocorticoid use and disease activity are risk factors for COVID-19 hospitalisation in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *RMD Open*. 2021;7(1):e001464. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001464
 27. Gamboa-Cárdenas RV, Barzola-Cerrón S, Toledo-Neira D, Reátegui-Sokolova C, Pimentel-Quiroz V, Zevallos-Miranda F, et al. Predictors of hospitalization for COVID-19 in patients with autoimmune rheumatic diseases: Results from a community cohort follow-up. *Clin Rheumatol*. 2021;40(11):4725-4734. doi: 10.1007/s10067-021-05833-1
 28. Esatoglu SN, Tascilar K, Babaoğlu H, Bes C, Yurttas B, Akar S, et al.; Turkish Society for Rheumatology COVID-19 Registry Investigators. COVID-19 among patients with inflammatory rheumatic diseases. *Front Immunol*. 2021;12:651715. doi: 10.3389/fimmu.2021.651715
 29. Pablos JL, Galindo M, Carmona L, Lledó A, Retuerto M, Blanco R, et al. RIER investigators group. Clinical outcomes of hospitalised patients with COVID-19 and chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases: A multicentric matched cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(12):1544-1549. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218296
 30. Montero F, Martínez-Barrio J, Serrano-Benavente B, González T, Rivera J, Collada JM, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in autoimmune and inflammatory conditions: Clinical characteristics of poor outcomes. *Rheumatol Int*. 2020;40(10):1593-1598. doi: 10.1007/s00296-020-04676-4
 31. Freitas Nuñez DD, Leon L, Mucientes A, Rodríguez-Rodríguez L, Font Urgelles J, Madrid García A, et al. Risk factors for hospital admissions related to COVID-19 in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(11):1393-1399. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217984
 32. Mena-Vázquez N, Manrique Arijá S, Rojas-Giménez M, Raya-Álvarez E, Velloso-Feijó ML, López-Medina C, et al. Hospitalization and mortality from COVID-19 of patients with rheumatic inflammatory diseases in Andalusia. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021;S2173-5743(21)00162-3. doi: 10.1016/j.reu-mae.2021.02.006
 33. Bakasis AD, Mavragani CP, Boki KA, Tzioufas AG, Vlachoyiannopoulos PG, Stergiou IE, et al. COVID-19 infection among autoimmune rheumatic disease patients: Data from an observational study and literature review. *J Autoimmun*. 2021;123:102687. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102687
 34. Serling-Boyd N, D'Silva KM, Hsu TY, Wallwork R, Fu X, Gravalles EM, et al. Coronavirus disease 2019 outcomes among patients with rheumatic diseases 6 months into the pandemic. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(5):660-666. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219279
 35. Scirè CA, Carrara G, Zanetti A, Landolfi G, Chighizola C, Alunno A, et al.; Italian Registry of the Italian Society for Rheumatology (CONTROL-19). COVID-19 in rheumatic diseases in Italy: First results from the Italian registry of the Italian Society for Rheumatology (CONTROL-19). *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(4):748-753.
 36. Raiker R, DeYoung C, Pakhchanian H, Ahmed S, Kavadichanda C, Gupta L, et al. Outcomes of COVID-19 in patients with rheumatoid arthritis: A multicenter research network study in the United States. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(5):1057-1066. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.08.010
 37. Alzahrani ZA, Alghamdi KA, Almaqati AS. Clinical characteristics and outcome of COVID-19 in patients with rheumatic diseases. *Rheumatol Int*. 2021;41(6):1097-1103. doi: 10.1007/s00296-021-04857-9
 38. Schmajuk G, Montgomery AD, Leonard S, Li J, Gianfrancesco M, Seet A, et al. Factors associated with hospitalization and death after COVID-19 diagnosis among patients with rheumatic disease: An analysis of veterans affairs data. *ACR Open Rheumatol*. 2021;3(11):796-803. doi: 10.1002/acr2.11328
 39. Bertoglio IM, de Lucena JM, Daffre D, Aikawa NE, Silva CA, et al. Poor prognosis of COVID-19 acute respiratory distress syndrome in lupus erythematosus: Nation-wide cross-sectional oiolulation study of 252199 patients. *ACR Open Rheumatol*. 2021;3(11):804-811. doi: 10.1002/acr2.11329
 40. Raiker R, Pakhchanian H, DeYoung C, Gupta L, Kardeş S, Ahmed S, et al. Short term outcomes of COVID-19 in lupus: Propensity score matched analysis from a nationwide multi-centric research network. *J Autoimmun*. 2021 Oct 9:102730. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102730
 41. 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
 42. Regierer AC, Hasseli R, Schäfer M, Hoyer BF, Krause A, Lorenz HM, et al. TNFi is associated with positive outcome, but JAKi and rituximab are associated with negative outcome of SARS-CoV-2 infection in patients with RMD. *RMD Open*. 2021;7(3):e001896. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001896
 43. Bower H, Frisell T, Di Giuseppe D, Delcoigne B, Ahlenius GM, Baecklund E, et al. ARTIS Study Group. Impact of the COVID-19 pandemic on morbidity and mortality in patients with inflammatory joint diseases and in the general population: A nationwide Swedish cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(8):1086-1093. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219845
 44. Peach E, Rutter M, Lanyon P, Grainge MJ, Hubbard R, Aston J, et al. Risk of death among people with rare autoimmune diseases compared with the general population in England during the 2020 COVID-19 pandemic. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(4):1902-1909. doi: 10.1093/rheumatology/keaa855
 45. Rutter M, Lanyon PC, Grainge MJ, Hubbard R, Peach E, Bythell M, et al. COVID-19 infection, admission and death amongst people with rare autoimmune rheumatic disease in England. Results from the RECORDER project. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Oct 26:keab794. doi: 10.1093/rheumatology/keab794
 46. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4
 47. Wegrzyn L, Winthrop K, Kim S, Ye Y, Huisingh C, Krueger W, et al. Real world population-based assessment of COVID-19 out-

- comes among rheumatoid arthritis patients using biologic or synthetic DMARDs. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(Suppl 1):886.
48. Chuo C-Y, Yau V, Madhavan S, Tsai L, Chia J. Risk of severe COVID-19 outcomes among patients with rheumatoid arthritis in the United States. *medRxiv.* 2021.07.09.21260106. doi: 10.1101/2021.07.09.21260106
 49. Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2020 Oct 13;annrheumdis-2020-218946. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218946
 50. Wang Q, Liu J, Shao R, Han X, Su C, Lu W. Risk and clinical outcomes of COVID-19 in patients with rheumatic diseases compared with the general population: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2021;41(5):851-861. doi: 10.1007/s00296-021-04803-9
 51. Yang H, Xu J, Shi L, Duan G, Wang Y. Correspondence on «Prevalence and clinical outcome of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: A systemic reviews and meta-analysis». *Ann Rheum Dis.* 2021;0:1-3. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219821
 52. Baillet A, Gossec L, Carmona L, Wit Md, van Eijk-Hustings Y, Bertheussen H, et al. Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: A EULAR initiative. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):965-973. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209233
 53. Гордеев АВ, Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(4):362-365. Gordeev AV, Galushko EA, Nasonov EL. The concept of multimorbidity in rheumatologic practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(4):362-365 (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-362-365
 54. Yousefghahari B, Navari S, Sadeghi M, Soleimaniamiri S, Soleimaniamiri M, Heidari B, et al. Risk of COVID-19 infection in patients with rheumatic disease taking disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Clin Rheumatol.* 2021;40(10):4309-4315. doi: 10.1007/s10067-021-05779-4
 55. Jung SY, Kim MS, Kim MC, Choi SH, Chung JW, Choi ST. Effect of hydroxychloroquine pre-exposure on infection with SARS-CoV-2 in rheumatic disease patients: A population-based cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(4):611-617. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.003
 56. Guillaume D, Magalie B, Sina E, Imène SM, Frédéric V, Mathieu D, et al. Antirheumatic drug intake influence on occurrence of COVID-19 infection in ambulatory patients with immune-mediated inflammatory diseases: A cohort study. *Rheumatol Ther.* 2021 Sep 16:1-9. doi: 10.1007/s40744-021-00373-1
 57. Moradi S, Masoumi M, Mohammadi S, Vafaeimanesh J, Mohseni M, Mahdavi H, et al. Prevalence of coronavirus disease 2019 in rheumatic patients and evaluation of the effect of disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Intern Emerg Med.* 2021;16(4):919-923. doi: 10.1007/s11739-020-02535-5
 58. Hooijberg F, Boekel L, Vogelzang EH, Leeuw M, Boers M, van Vollenhofen R, et al. Patients with rheumatic diseases adhere to COVID-19 isolation measures more strictly than the general population. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(10):e583-e585. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30286-1
 59. Zhu Y, Zhong J, Dong L. Epidemiology and clinical management of rheumatic autoimmune diseases in the COVID-19 pandemic: A review. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:725226. doi: 10.3389/fmed.2021.725226
 60. Ioannou GN, Locke E, Green P, Berry K, O'Hare AM, Shah JA, et al. Risk factors for hospitalization, mechanical ventilation, or death among 10 131 US veterans with SARS-CoV-2 infection. *JAMA Netw Open.* 2020;3(9):e2022310. doi: 10.1001/jamanet-workopen.2020.22310
 61. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Деплеция В-клеток при иммунодепрессивных ревматических заболеваниях и коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19). *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(4):384-393. [Nasonov EL, Avdeeva AS. B cell depletion in immune-mediated rheumatic diseases and coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(4):384-393 (In Russ.]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-384-393
 62. Schäfer M, Strangfeld A, Hyrich KL, Carmona L, Gianfrancesco M, Lawson-Tovey S, et al. Response to: 'Correspondence on 'Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician reported registry'' by Mulhearn et al. *Ann Rheum Dis.* 2021 Mar 1;annrheumdis-2021-220134. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220134
 63. Sawalha AH, Zhao M, Coit P, Lu Q. Epigenetic dysregulation of ACE2 and interferon-regulated genes might suggest increased COVID-19 susceptibility and severity in lupus patients. *Clin Immunol.* 2020;215:108410. doi: 10.1016/j.clim.2020.108410
 64. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Панафидина ТА. Проблемы ранней системной красной волчанки в период пандемии COVID-19. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(2):119-128. [Nasonov EL, Popkova TV, Panafidina TA. Problems of early diagnosis of systemic lupus erythematosus during the COVID-19 pandemic. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(2):119-128 (In Russ.]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-119-128
 65. Gupta S, Nakabo S, Chu J, Hasni S, Kaplan MJ. Association between anti-interferon-alpha autoantibodies and COVID-19 in systemic lupus erythematosus. *medRxiv.* 2020;2020.10.29.20222000. doi: 10.1101/2020.10.29.20222000
 66. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020;370(6515):eabd4585. doi: 10.1126/science.abd4585

Скачать текст Приложения: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-6-suppl>

Насонов ЕЛ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>
Белов Б.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>
Лиля А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
Аронова Е.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1833-5357>
Гриднева Г.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0928-3911>
Кудрявцева А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8159-432X>
Сокол Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2191-9361>
Торгашина А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8099-2107>
Виноградова И.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5052-912X>
Абдулганиева Д.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>
Зименко А.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9497-5834>

Скрининг тревоги, депрессии и стрессовой напряженности у больных ревматическими и мышечно-скелетными заболеваниями в начале пандемии коронавирусной болезни 2019 (COVID-19)

А.Б. Борисова¹, Т.А. Лисицына², Д.Ю. Вельтищев^{1,3}, Е.Л. Насонов^{2,4}

¹Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России 107076, Российская Федерация, Москва, ул. Потешная, 3, корп. 10
²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
³ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1
⁴ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹Moscow Research Institute of Psychiatry – the Branch of the «National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Цель исследования – скрининг тревоги, депрессии и стрессовой напряженности у больных ревматическими и мышечно-скелетными заболеваниями (РМЗ) и медицинских работников в начале пандемии COVID-19.
Материал и методы. В исследование включено 150 пациентов (соотношение мужчин и женщин – 39 (26,0%) против 111 (74,0%); средний возраст – 43,2±16,1 года) с РМЗ, госпитализированных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с июля по ноябрь 2020 г., и 32 относительно здоровых медицинских работников (мужчины/женщины: 3 (9,38%)/29 (90,6%); средний возраст – 40,7±14,6 года) в качестве группы контроля. С целью скрининга тревоги, депрессии и стрессовой напряженности использованы госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale) и шкала депрессии, тревоги и стресса (DASS-21, Depression, Anxiety and Stress Scale – 21 Items).

Результаты. Частота расстройств тревожно-депрессивного спектра (РТДС) у пациентов с РМЗ по DASS-21 и HADS составила соответственно 48 и 27,2%, что существенно не отличалось от контрольной группы – соответственно 46,9 и 18,8%. Согласно DASS-21, пациенты с системной склеродермией (ССД) статистически значимо чаще имели сочетание клинически значимой тревоги, депрессии и стрессовой напряженности по сравнению со здоровыми (6 (46,2%) против 4 (12,5%); $p=0,02$) и больными спондилоартритом (6 (46,2%) против 5 (16,1%); $p=0,045$). Выраженность тревоги была статистически значимо выше среди больных РМЗ, в первую очередь системной красной волчанкой, болезнью Шегрена и ССД, согласно обоим шкалам. Выраженность депрессии, тревоги и стресса была статистически значимо выше у женщин с РМЗ, сельских жителей и пациентов, принимающих умеренные и высокие дозы глюкокортикоидов. Патологический уровень стресса испытывали более молодые медицинские работники (27,5±5,45 против 45,8±13,8 года; $p=0,001$). Перенесенная COVID-19 не приводила к увеличению выраженности депрессии, тревоги и стрессовой напряженности среди пациентов, однако среди медицинских работников доля испытывающих клинически значимую тревогу (4 (57,1%) против 6 (24%)) и стресс (3 (42,8) против 5 (20%)) была в 2,2–2,9 раза выше среди переболевших COVID-19 по сравнению с не переболевшими. При сравнении с результатами сплошного скрининга 2012 г. доля пациентов с клинически значимой тревогой, депрессией, тревожной депрессией и вероятностью РТДС за прошедшие 8 лет и в связи с пандемией статистически значимо не изменилась.

Заключение. Новая угроза здоровью, изоляция и неопределенность в начале пандемии COVID-19 явились дополнительными стрессовыми факторами для больных РМЗ, однако, учитывая высокую фоновую распространенность хронических депрессий малой выраженности с частым началом до РМЗ, фактор пандемии COVID-19 не является ключевым в провокации психических расстройств.

Ключевые слова: COVID-19, тревога, депрессия, стресс, ревматические и мышечно-скелетные заболевания, психические расстройства

Для цитирования: Борисова АБ, Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ, Насонов ЕЛ. Скрининг тревоги, депрессии и стрессовой напряженности у больных ревматическими и мышечно-скелетными заболеваниями в начале пандемии коронавирусной болезни 2019 (COVID-19). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):676–683.

ANXIETY, DEPRESSION AND STRESS TENSION SCREENING IN PATIENTS WITH RHEUMATIC AND MUSCULOSKELETAL DISEASES AT THE ONSET OF THE 2019 CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19) PANDEMIC

Anastasia B. Borisova¹, Tatiana A. Lisitsyna², Dmitry Yu. Veltishchev^{1,3}, Evgeny L. Nasonov^{2,4}

The aim – screening of anxiety, depression and stress in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases (RMD) and medical workers at the beginning of the COVID-19.

Material and methods. 150 patients (men/women: 39 (26.0%)/111 (74.0%); mean age – 43.2±16.1 years) with RMD, hospitalized at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow) from July to November 2020, and 32 relatively healthy medical workers (men/women: 3 (9.38%)/29 (90.6%), mean age – 40.7±14.6 years) as a control group was included in the study. The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and the Depression Anxiety and Stress Scale – 21 Items (DASS-21) were used for anxiety, depression and stress screening.

Results. Frequency of anxiety-depressive spectrum disorders in patients with RMD was 48% (according to DASS-21) and 27.2% (according to HADS), which did not differ significantly from the control group – 46.9% and 18.8% respectively. According to the DASS-21, patients with systemic sclerosis were significantly more likely to have a combination of clinically significant anxiety, depression and stress compared to healthy control (6 (46.2%) vs 4 (12.5%); $p=0.02$) and patients with spondyloarthritis (6 (46.2% vs 5 (16.1%); $p=0.045$). The severity of anxiety was significantly higher among patients with RMD – systemic lupus erythematosus, primary Sjogren's syndrome and systemic sclerosis, according to both scales. The severity of depression, anxiety and stress was significantly higher in women with RMD, rural residents and patients taking moderate and high doses of glucocorticoids. The pathological stress level was experienced by younger medical workers (27.5±5.45 vs 45.8±13.8 years; $p=0.001$). The transferred coronavirus infection did not lead to an increase in the severity of depression, anxiety and stress tension among patients, however, among

medical workers, the frequency of clinically significant anxiety (4 (57.1%) vs 6 (24%)) and stress (3 (42.8%) vs 5 (20%)) was 2.2–2.9 times higher in those who have been ill. When compared with the results of the similar screening by HADS in 2012, the proportion of RMD-patients with clinically significant anxiety and depression over the past 8 years and in connection with the pandemic COVID-19 has not significantly changed.

Conclusion. A new threat to health, isolation and uncertainty at the beginning of the COVID-19 were an additional stressful factor for patients with RMD, however, given the high background prevalence of low-severity chronic depression with frequent onset before RMD, the factor of the COVID-19 is not a key factor in provoking mental disorders.

Key words: COVID-19, anxiety, depression, stress, rheumatic musculoskeletal diseases, mental disorders

For citation: Borisova AB, Lisitsina TA, Veltishchev DYu, Nasonov EL. Anxiety, depression and stress tension screening in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases at the onset of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) pandemic. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):676–683 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-676-683

Как и среди населения в целом, распространенность симптомов тревоги и депрессии у больных ревматическими и мышечно-скелетными заболеваниями (РМЗ) увеличилась после начала пандемии коронавирусной болезни 2019 (COVID-19, coronavirus disease 2019) в связи с влиянием стрессовых факторов угрозы, неопределенности и вынужденной изоляции [1]. Как следствие, большинство пациентов (в среднем более 80%) с РМЗ стали избегать госпитализации и амбулаторных консультаций, а значительная часть пациентов (в среднем 22%) прекратила прием лекарств: преимущественно это больные спондилоартритами (СПА) (53,7%), женщины и безработные [2–4]. Вместе с тем пациенты с РМЗ, особенно получающие терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), в 2 раза чаще соблюдали рекомендации государственных органов здравоохранения, связанные с самоизоляцией и гигиеническими мерами предотвращения распространения инфекции, чем опрошенные среди здоровых лиц [5].

Как свидетельствуют результаты многоцентрового исследования REUMAVID, суммировавшего данные онлайн-опроса пациентов из 7 европейских стран с 15 различными РМЗ, проведенного с применением госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale), большинство опрошенных в период пандемии испытывали тревогу (57,3%) и депрессию (45,9%) [3]. В исследовании, основанном на онлайн-опросе по HADS, отмечено, что число пациентов с РМЗ, сообщающих о наличии у них тревоги и депрессии, сопоставимо с таковым у преподавателей высших учебных заведений, но статистически значимо ниже, чем у медицинских работников (соответственно 20%, 23% и 40% для тревоги; 43%, 43% и 62% – для депрессии) [4]. Следует отметить, что в обеих работах заполнили HADS более чем на 70% только 65,9% и 50,9% пациентов соответственно. Согласно вышеприведенному опросу М. Garrido-Cumbrera и соавт. [3], большинство (75,6%) больных РМЗ отмечали усиление боли, а 46,6% настаивали, что их здоровье ухудшилось во время изоляции. Кроме того, существенное число

пациентов (24,6%) увеличили количество выкуриваемых сигарет в день и потребление алкоголя (18%). Следует отметить, что режим онлайн- или телефонного опроса, использованный в этих исследованиях для скрининга тревоги и депрессии среди больных РМЗ, определяет существенные ограничения. В частности, имеются основания предполагать участие в таких опросах лишь наиболее заинтересованных пациентов, имеющих проблемы с психическим здоровьем.

Цель настоящей работы – анализ частоты и выраженности симптомов тревоги, депрессии и патологического стресса, определяющих высокую вероятность психических расстройств среди пациентов, госпитализированных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, и медицинского персонала института в начале пандемии COVID-19.

Материал и методы

На первом этапе исследования заполнение шкал было предложено 300 больным РМЗ, госпитализированным в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с июля по ноябрь 2020 г. Из них лишь 150 больных в возрасте от 18 до 78 лет (средний возраст – $43,2 \pm 16,1$ года) заполнили хотя бы одну из двух предложенных шкал (150 – шкалу депрессии, тревоги и стресса (DASS-21, Depression Anxiety and Stress Scale – 21 Items); 147 – HADS) и были включены в исследование (мужчин – 39 (26,0%), женщин – 111 (74,0%)). Основными причинами отказа заполнить шкалы являлись «нехватка времени», опасение постановки психиатрического диагноза или обработки персональных данных. Существенная доля из согласившихся больных (53 человека из 150 – 35,3%) не заполнила часть пунктов шкал. В контрольную группу вошли 32 условно здоровых медицинских работника ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (мужчин – 3 (9,38%), женщин – 29 (90,6%)) в возрасте от 19 до 66 лет (средний возраст – $40,7 \pm 14,6$ года) без РМЗ. Все участники группы контроля полностью заполнили предложенные шкалы.

Среди опрошенных пациентов с РМЗ было существенно больше мужчин (39 (26%) против 3 (9,38%); $p=0,029$);

107076, Russian Federation, Moscow, Poteshnaya str., 3, building 10

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1
⁴I.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: Борисова Анастасия Борисовна, desolatorius@yandex.ru

Contacts: Anastasia Borisova, desolatorius@yandex.ru

Поступила 01.10.2021
Принята 25.10.2021

статистически значимо меньшее количество имели высшее образование (88 (58,7%) против 25 (78,1%); $p=0,028$) и работали (68 (45,3%) против 31 (96,9%); $p<0,001$). Как пациенты, так и здоровые в большинстве своем состояли в браке (соответственно 78 (52,0%) и 13 (40,6%)) или были еще не замужем/не женаты (соответственно 43 (28,7%) и 14 (43,8%)), проживали в городах (соответственно 131 (87,3%) и 31 (96,9%)).

Большинство пациентов страдали ревматоидным артритом (РА), СпА – 31 (20,7%), системной красной волчанкой (СКВ) – 28 (18,7%). Активность РМЗ на момент исследования преимущественно была умеренной (43,3%) и высокой (34,0%). Более половины (53,3%) пациентов получали глюкокортикоиды (ГК), 94,7% – стандартные базисные противовоспалительные препараты (БПВП), 38,0% – ГИБП, преимущественно ритуксимаб (18,7%) и ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) α (12,0%) (табл. 1).

Среди пациентов с РМЗ COVID-19 перенесли 19 (12,7%), в группе контроля – 7 (21,9%).

С целью скрининга тревоги, депрессии и стрессовой напряженности использованы шкалы HADS [6] и DASS-21 [7, 8]. Обработка результатов проводилась с пороговыми значениями подшкал тревоги и депрессии (для шкалы HADS ≥ 8 баллов, для шкалы DASS-21 >3 баллов (где 4–5 баллов – легкая тревога; 6–7 баллов – умеренная тревога; 8–9 баллов – выраженная тревога; >10 баллов – очень выраженная тревога) и >4 баллов (где 5–6 баллов – легкая депрессия; 7–10 баллов – умеренная депрессия; 11–13 баллов – тяжелая депрессия; >14 баллов – очень тяжелая депрессия) соответственно) и стресса (>7 баллов (где 8–9 баллов – легкая стрессовая напряженность; 10–12 баллов – умеренная стрессовая напряженность; 13–16 баллов – выраженная стрессовая напряженность; >17 баллов – очень выраженная стрессовая напряженность).

Полученные в ходе настоящего обследования данные были сопоставлены с результатами сплошного скрининга на вероятность выявления расстройств тревожно-депрессивного спектра (РТДС) с помощью HADS среди 78 пациентов с РМЗ (преимущественно с РА ($n=40$ – 51,3%), СКВ ($n=14$ – 17,9%) и микрокристаллическими

артритами ($n=7$ – 8,97%)), находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2012 г.

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

Результаты

В соответствии с результатами скрининга по DASS-21 высокая вероятность РТДС определялась почти у половины опрошенных больных РМЗ (72 из 150 – 48%) и здоровых медицинских работников (15 (46,9%)). Клинически значимую депрессию испытывали 52 (34,7%) пациента и 11 (37,5%) медицинских работников, тревогу – соответственно 63 (42%) и 10 (31,3%), стрессовую напряженность – соответственно 42 (28%) и 8 (25%). Статистически значимых различий по данным показателям между пациентами и здоровыми получено не было, однако одновременное присутствие патологического уровня депрессии, тревоги и стресса (36 (24%) против 4 (12,5%); $p=0,11$), а также тяжелая или очень тяжелая тревога (32 (21,3%) против 4 (12,5%); $p=0,18$) выявлялись в группе пациентов с РМЗ несколько чаще, чем в контрольной группе. Согласно DASS-21, среди больных РМЗ патологическая тревога выявлялась в 1,3 раза чаще, чем стрессовая напряженность (63 (42%)

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с РМЗ ($n=150$)

Диагноз, степень активности, стадия, терапия РМЗ	<i>n</i>	%
Ревматоидный артрит	44	29,3
Спондилоартриты (анкилозирующий спондилит, псориатический артрит)	31	20,7
Системная красная волчанка	28	18,7
Системная склеродермия	13	8,67
Болезнь Шегрена	7	4,67
Системные васкулиты (включая болезнь Бехчета)	6	4,00
Дерматополимиозит	6	4,00
Микрокристаллические артриты (подагра/пирофосфатная артропатия)	5	3,33
Другие РМЗ (остеоартрит, лобулярный панникулит, ревматическая полимиалгия, первичный антифосфолипидный синдром, мультифокальный небактериальный остеомиелит)	10	6,67
Терапия ГК	80	53,3
Терапия стандартными БПВП	142	94,7
Терапия ГИБП	57	38,0

Примечание: РМЗ – ревматические и мышечно-скелетные заболевания; ГК – глюкокортикоиды; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

против 42 (28%); отношение рисков (ОР) – 1,34; 95%-й доверительный интервал (ДИ): 0,83–2,18; $p=0,007$), и существенно не отличалась по частоте от депрессии (63 (42%) против 52 (34,7%); $p=0,11$). В группе контроля не было выявлено преобладания частоты различных компонентов DASS-21: значимый уровень депрессии и тревоги был определен соответственно у 12 (37,5%) и 10 (31,3%) человек, патологического стресса – у 8 (25%).

При сравнении частоты клинически значимой депрессии, тревоги и стрессовой напряженности среди пациентов выявлено, что депрессия была более характерна для больных системной склеродермией (ССД) – 7 (53,8%), дерматополимиозитом (ДПМ) – 3 (50,0%), СКВ – 12 (42,8%) случаев; тревога была характерна для пациентов с болезнью Шегрена (БШ) – 5 (71,4%), системными васкулитами (СВ) – 4 (66,7%), СКВ – 15 (53,6%) случаев; патологическая стрессовая напряженность была характерна для больных ДПМ – 4 (66,7%), ССД – 7 (53,8%) случаев. Соответственно вероятность выявления РТДС и стрессовых расстройств была более высокой у больных БШ (5 (71,4%)), СВ (4 (66,7%)), ДПМ (4 (66,7%)), СКВ (18 (64,3%)) и ССД (8 (61,5%)), но статистически значимых различий с группой контроля получено не было. Пациенты с ССД в 3 раза чаще имели сочетание клинически значимой тревоги, депрессии и стрессовой напряженности по сравнению со здоровыми (6 (46,2%) против 4 (12,5%); ОР=3,0; 95% ДИ: 0,66–13,6; $p=0,02$) и в 2,5 раза чаще – по сравнению с больными СпА (6 (46,2%) против 5 (16,1%); ОР=2,57; 95% ДИ: 0,60–10,9; $p=0,045$). При сравнении основных групп РМЗ между собой отмечено, что у больных СпА тревога выявляется статистически значимо реже, чем у пациентов с БШ; стрессовая напряженность – реже, чем у больных ДПМ и ССД; вероятность выявления РТДС/стрессовых расстройств меньше, чем у больных СКВ. У пациентов с СКВ вероятность выявления РТДС/стрессовых расстройств была также выше, чем при РА.

Анализ результатов скрининга с применением DASS-21 также показал отсутствие статистически значимых различий между средней выраженностью депрессии и стрессовой напряженности у пациентов с РМЗ и в контрольной группе. В то же время медиана выраженности тревоги была статистически значимо выше в группе больных РМЗ по сравнению с контрольной группой – 2,0 [1,0; 6,0] против 1,0 [0; 4,5] балла ($p=0,045$). Среди всех больных РМЗ наибольшая выраженность депрессии по DASS-21 отмечена у пациентов с ССД (5,0 [2,0; 6,0] баллов), ДМП (5,0 [1,0; 8,0] баллов) и СКВ (4,0 [1,0; 10,0] балла), тем не менее, не было выявлено статистически значимых различий при сравнении этих подгрупп с контрольной (3,0 [0,5; 6,0] балла). В свою очередь выраженность тревоги у больных БШ и больных СКВ была статистически значимо выше, чем у здоровых: соответственно 5,0 [2,0; 9,0] против 1,0 [0; 4,5] балла ($p=0,04$) и 4,0 [1,0; 7,0] против 1,0 [0; 4,5] балла ($p=0,01$). Стрессовая напряженность была максимальной среди больных с ДПМ (10,0 [2,0; 11,0] баллов) и ССД (8,0 [3,0; 8,0] баллов), однако статистической значимости различий с контрольной группой (4,5 [0,5; 7,5] балла) получено не было.

Перенесенная COVID-19 существенно не влияла на частоту патологической тревоги, депрессии и стресса у пациентов с РМЗ, однако доля испытывающих клинически значимую тревогу (4 (57,1%) против 6 (24%); ОР=2,9;

95% ДИ: 0,50–16,9; $p=0,11$) и стресс (3 (42,8%) против 5 (20%); ОР=2,25; 95% ДИ: 0,37–13,5; $p=0,22$) была статистически не значимо, но в 2,2–2,9 раза выше среди медработников, переболевших COVID-19, по сравнению с не переболевшими медработниками. Выраженность депрессии, тревоги и восприятия стресса по DASS-21 не зависела от перенесенной COVID-19, наличия контактов с заразившимися, семейного положения, уровня образования, социального статуса как среди пациентов, так и в группе контроля.

В группе пациентов с РМЗ, перенесших COVID-19, на момент обследования был выявлен более высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) (6,0 [2,3; 34,3] против 2,4 [0,9; 9,6] мг/л; $p=0,008$) в сыворотке крови при отсутствии статистически значимых различий в общей активности РМЗ (согласно индексам активности), скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (18,0 [11,0; 50,0] против 16,0 [9,0; 25,0] мм/ч) и средних доз ГК (5,0 [2,5; 20,0] против 7,5 [5,0; 10,0] мг/сут.).

Среди больных РМЗ различий по возрасту в зависимости от наличия патологического уровня депрессии, тревоги и стресса по DASS-21 выявлено не было, в то время как в группе контроля патологический уровень стресса испытывали более молодые респонденты (соответственно 27,5±5,45 против 45,8±13,8 года; $p=0,001$) вне зависимости от того, болели ли они COVID-19. У женщин с РМЗ медианы выраженности депрессии (3,0 [1,0; 8,0] против 2,0 [0; 4,0] балла; $p=0,007$), тревоги (4,0 [1,0; 8,0] против 1,0 [0; 2,0] балла; $p<0,0001$) и восприятия стресса (5,0 [1,0; 9,0] против 2,0 [0; 6,0] балла; $p=0,004$), согласно DASS-21, были статистически значимо выше, чем у мужчин. Кроме того, среди больных РМЗ выраженность тревоги была больше у жителей села (4,0 [3,0; 8,5] против 2,0 [0; 6,0] балла; $p=0,04$). Не было выявлено зависимости депрессии, тревоги и восприятия стресса от активности или клинической стадии РМЗ, приема небиологических БПВП и ГИБП. Однако в группе пациентов, принимающих ГК, показатели субшкалы тревоги были статистически значимо выше (3,0 [1,0; 8,0] против 1,0 [0; 5,0] балла; $p=0,003$), а также выявлялась статистически не значимая тенденция к более частому выявлению патологического уровня тревоги (38 (48,1%) против 25 (35,2%); $p>0,05$). Была выявлена положительная корреляционная связь дозы принимаемых ГК с выраженностью тревоги ($R=0,26$), депрессии ($R=0,29$), стрессовой напряженности ($R=0,33$).

Согласно HADS, вероятность выявления РТДС (пороговое количество баллов (≥ 8) либо по субшкале тревоги, либо по субшкале депрессии) в группе пациентов с РМЗ в целом статистически значимо не отличалась от таковой в группе контроля (40 (27,2%) против 6 (18,7%); $p=0,22$), но была в 1,75 раза статистически значимо выше среди больных СКВ (12 (42,9%) против 6 (18,7%); ОР=1,75; 95% ДИ: 0,54–5,59; $p=0,039$). Патологическая тревога выявлялась в 1,5 раза чаще, чем депрессия, как среди больных РМЗ, так и в группе контроля (соответственно 38 (25,9%) против 17 (11,6%) (ОР=1,51; 95% ДИ: 0,81–2,83; $p=0,001$) и 6 (18,7%) против 2 (6,25%) (ОР=1,62; 95% ДИ: 0,29–8,70; $p=0,12$). Вероятность тревожного расстройства была статистически не значимо, но в 3,2 раза выше среди больных СВ (3 (50,0%) против 6 (18,7%); ОР=3,2; 95% ДИ: 0,51–20,0; $p=0,13$), в 1,63 раза – среди больных с СКВ (11 (39,3%) против 6 (18,7%); ОР=1,63; 95% ДИ: 0,50–5,26; $p=0,07$) и в 1,87 раза – у пациентов с ДПМ

(2 (33,3%) против 6 (18,7%); $OR=1,87$; 95% ДИ: 0,27–12,7; $p=0,37$). Вероятность депрессивного расстройства также была выше, чем в группе контроля, среди больных ДПМ (2 (33,3%) против 2 (6,25%); $OR=4,25$; 95% ДИ: 0,46–39,1; $p=0,1$) и СКВ (5 (17,9%) против 2 (6,25%); $OR=1,64$; 95% ДИ: 0,29–9,26; $p=0,1$), но статистической значимости в различиях не получено. При сравнении основных групп РМЗ между собой выявлено, что вероятность выявления тревожного расстройства среди больных СКВ была почти в 2 раза выше, чем при СпА (11 (39,3%) против 4 (13,8%); $OR=1,81$; 95% ДИ: 0,49–6,64; $p=0,028$).

Анализ результатов скрининга с применением HADS показал отсутствие статистически значимых различий между средней выраженностью тревоги (5,0 [3,0; 8,0] против 4,0 [2,0; 6,0] баллов) и депрессии (3,0 [1,0; 5,0] против 2,0 [0; 5,0] баллов) у пациентов с РМЗ в целом и в контрольной группе. При сравнении групп с наиболее часто представленными в выборке РМЗ с группой контроля отмечена статистически значимо большая выраженность тревоги у пациентов с ССД – 6,0 [5,0; 7,0] против 4,0 [2,0; 6,0] баллов ($p=0,037$). Выраженность депрессии была максимальной у пациентов с СВ (4,5 [1,0; 6,0] балла) и ДПМ (4,5 [3,0; 9,0] балла), но статистически значимых различий с группой контроля (2,0 [0; 5,0] балла) получено не было.

Как в группе больных РМЗ, так и среди здоровых не отмечено ассоциации частоты и выраженности тревоги и депрессии по HADS с возрастом, уровнем образования, семейным положением, социальным статусом, местом проживания, наличием контактов с заразившимися. Только среди женщин с РМЗ тревога была статистически значимо более выражена, чем у мужчин (5,0 [3,0; 8,0] против 4,0 [2,0; 6,0] баллов; $p=0,002$), а также выявлялась в 1,3 раза статистически значимо чаще (35 (31,5%) против 4 (10,2%); $OR=1,3$; 95% ДИ: 0,43–3,97; $p=0,006$). Отмечено, что более высокий уровень тревоги испытывали пациенты, принимающие ГК, – 5,0 [3,0; 8,0] против 4,0 [2,0; 7,0] балла ($p=0,037$). Зависимости между приемом небиполярных БПВП/ГИБП и частотой и выраженностью выявляемой тревоги и депрессии получено не было.

Как среди пациентов с РМЗ, так и в группе контроля не выявлено статистически значимых различий по частоте тревоги, депрессии и тревожной депрессии, а также по выраженности тревоги и депрессии по HADS при сравнении перенесших и не перенесших COVID-19.

При сравнении полученных результатов скрининга по HADS с подобными данными 2012 г. отмечено статистически значимое уменьшение выраженности депрессии в 2020 г. (4,0 [2,0; 6,0] против 3,0 [1,0; 5,0] баллов; $p=0,006$), однако доля пациентов с клинически значимой тревогой (25 (32%) против 38 (25,8%)), депрессией (14 (17,9%) против 17 (11,6%)), тревожной депрессией (8 (10,3%) против 15 (10,2%)) и вероятностью РТДС (30 (38,5%) против 40 (27,2%)) за прошедшие 8 лет не изменилась.

Сравнительно незначительная часть опрошенных больных РМЗ (11 (7,33%)) и лиц контрольной группы (4 (12,5%)) сообщали об увеличении количества выкуриваемых сигарет/потребляемого алкоголя.

Потребность в оказании специализированной психолого-психиатрической помощи среди больных РМЗ во время пандемии увеличилась: до пандемии у психиатра/психолога наблюдались 13 (8,66%) пациентов, а в начале пандемии к специалистам были готовы обратиться уже 23 (15,3%), в то время как в группе контроля количе-

ство наблюдающихся психиатром/психологом (4 (12,5%)) не изменилось. Не было выявлено различий в субъективной оценке выраженности воздействия пандемии COVID-19 на психоэмоциональное состояние между пациентами с РМЗ и группой контроля – о преимущественно легком и умеренном воздействии сообщили 94 (67,1%) пациента и 23 (71,9%) здоровых.

Таким образом, согласно анализу результатов сплошного скрининга, DASS-21 оказалась более чувствительной к выявлению РТДС по сравнению с HADS как среди пациентов с РМЗ, так и в группе контроля: вероятность выявления РТДС была соответственно 72 (48%) против 40 (27,2%) ($p<0,001$) и 15 (46,9%) против 6 (18,8%) ($p=0,02$). Выраженность тревоги была статистически значимо выше среди больных РМЗ, в первую очередь СКВ, БШ и ССД, согласно обоим шкалам. Существенных различий по частоте депрессии между пациентами и здоровыми получено не было. Статистически значимо более высокая стрессовая напряженность была характерна для молодых здоровых медработников (средний возраст – $27,5\pm 5,45$ года). Выраженность депрессии, тревоги и стресса была статистически значимо выше у женщин с РМЗ, сельских жителей и пациентов, принимающих умеренные и высокие дозы ГК. Перенесенная COVID-19 не приводила к увеличению выраженности депрессии, тревоги и стрессовой напряженности среди пациентов, однако среди медицинских работников доля испытывающих клинически значимую тревогу была в 2,2–2,9 раза выше у переболевших, по сравнению с не переболевшими. Более 60% опрошенных в обеих группах отметили легкое или умеренное воздействие пандемии COVID-19 на психоэмоциональное состояние. При сравнении результатов опроса по HADS со схожими данными 2012 г. не отмечено существенных различий по частоте РТДС. Число пациентов, которые, по их собственному мнению, испытывают серьезную потребность в психолого-психиатрической помощи, возросло по сравнению с «допандемийным» периодом почти в 2 раза (с 9% до 15%).

Обсуждение

Известно, что депрессивные и тревожные расстройства, а также когнитивные нарушения выявляются у большинства больных РМЗ, превышая их встречаемость в общей популяции в 7–15 раз и являясь одними из наиболее частых коморбидных расстройств у этих больных [9, 10]. Высокая частота РТДС при РМЗ обусловлена общими для этих заболеваний предрасполагающими и провоцирующими факторами, в первую очередь стрессовыми, а также сходными провоспалительными звеньями патогенеза [11, 12]. Как при РМЗ, так и у больных РТДС отмечается дисбаланс гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и гиперпродукция провоспалительных цитокинов, в первую очередь интерлейкина (ИЛ) 6, ФНО- α , ИЛ-17 [9, 11–13], а также положительный эффект при использовании противовоспалительных препаратов на соматические (боль, усталость) и психические (снижение настроения, тревога, нарушения сна) симптомы [14]. Развитие COVID-19 ассоциируется с дисрегуляцией врожденного и приобретенного иммунитета (Th1, Th2 и Th17 типы иммунного ответа), проявляющейся в гиперпродукции широкого спектра провоспалительных, противовоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов, других медиаторов

воспаления, патогенных аутоантител [15], что позволяет предположить участие иммунологических механизмов в развитии тревожно-депрессивной симптоматики и когнитивных нарушений.

Следует отметить, что пандемия COVID-19 и связанные с ней ограничения явилась мощным психотравмирующим фактором, способным спровоцировать как РМЗ, так и психические РТДС. Наиболее уязвимыми категориями, подвергшимися психотравмирующему воздействию, оказались пациенты с COVID-19 и члены их семей, работники здравоохранения и социальных служб, непосредственно общавшиеся с пациентами с COVID-19, а также лица с хроническими соматическими и психическими расстройствами [16–18]. По данным С. Wang и соавт. [19], в начале пандемии более 50% из 1210 опрошенных в Китае оценили психологическое воздействие вспышки COVID-19 как умеренное или тяжелое; 29% сообщили об умеренных или тяжелых симптомах тревоги, ассоциировавшихся со стрессом, нарушениями сна, социальной поддержки; 17% указали на наличие умеренных или тяжелых депрессивных симптомов. Метаанализ, включивший данные 16 исследований, посвященных анализу частоты тревоги, депрессии и стресса в общей популяции за время всей пандемии, показал, что при использовании в качестве скрининговых шкал DASS-21 и HADS частота тревоги составила соответственно 23,4% и 44,5%, депрессии – 24,7% и 35,8%, стресса – 37,5% [20]. Среди медицинских работников, занимавшихся лечением COVID-19, частота депрессии, тревоги и стрессовой напряженности была значительно выше: 50,4% сообщили о симптомах депрессии, 44,6% – о симптомах тревоги, 34,0% – о бессоннице, 71,5% – о симптомах дистресса [19]. Такая существенная разница в частоте, выявляемая разными авторами в сравнимых группах населения связана прежде всего с использованием различных шкал оценки, различных форм опроса (по телефону, онлайн или очно), распространенностью когнитивных нарушений [8], объемом выборки [10, 20].

Во время пандемии в онлайн-опросах пациентов с РМЗ с использованием HADS частота выявления тревоги и депрессии также существенно различалась и составляла соответственно 20% и 43% [4] и 57,3% и 45,9% – в систематическом обзоре [3]. Результаты, полученные в нашем исследовании, соответствуют данным E. Seyahi и соавт. [4] по частоте выявления тревоги (25,9% и 20% соответственно), однако чувствительность HADS в отношении выявления депрессии в нашей когорте оказалась значительно ниже: депрессия была выявлена у 11,6% против 43% пациентов. В то же время по DASS-21 наши данные о встречаемости тревоги (42%) и депрессии (34,7%) у больных РМЗ согласуются с результатами С.А. Тее и соавт. [21], которые в онлайн-опросе пациентов с РА и СКВ, проведенном на Филиппинах в мае 2020 г., выявили умеренную и тяжелую тревогу у 38,7% пациентов, умеренную и тяжелую депрессию – у 27,7%. Частота стрессовой напряженности в нашем исследовании была выше, чем в вышеприведенной работе: соответственно 28% и 12,3%. Кроме того, 67,1% пациентов и 71,9% медицинских работников в нашем исследовании отметили, что пандемия оказала на них психологическое воздействие (умеренное и тяжелое – 35,7% и 31,2% соответственно), что несколько меньше, чем в работе С. Wang и соавт. [19], в которой умеренное и тяжелое психологическое воздействие пандемии отмечено у 53,8% общей популяции Китая, вошедшей в исследование.

Работ, в которых бы оценивалась сравнительная частота тревожно-депрессивной и стрессовой симптоматики в период пандемии при различных РМЗ, в доступной литературе мы не нашли. Только в исследовании J. Ciaffi и соавт. [22] отмечено, что у пациентов с ССД частота и выраженность тревоги, депрессии и стресса была выше по сравнению с больными РА и здоровыми. В нашей работе вероятность выявления РТДС и стрессовых расстройств была ниже у больных СПА и выше при СКВ, ССД, ДПМ, БШ. У пациентов с СКВ вероятность выявления РТДС/стрессовых расстройств была также выше, чем при РА.

Выявленная нами среди медицинских работников частота тревоги (18,7%) по HADS была сравнима с таковой у медицинских работников в Китае (13%) [18] и с данными метаанализа (23,2%) [23]. Однако вероятность выявления депрессии в нашей когорте медработников была ниже (6,25%), чем в вышеприведенных работах (соответственно 12,2% и 22,8%). В целом как по данным литературы, так и в нашем исследовании частота клинически значимой тревоги, депрессии и стресса в период пандемии среди пациентов с РМЗ была выше, чем у медицинских работников. Это может быть связано с низким уровнем осведомленности широких слоев населения о потенциальных механизмах передачи, стратегиях профилактики, смертности по сравнению с медицинскими работниками, которые лучше информированы об этом [20].

По данным зарубежных исследователей, в период пандемии тревожно-депрессивная симптоматика ассоциировалась с женским полом, молодым возрастом, работой в госпитале, низким уровнем образования, наличием детей и многими другими факторами [2, 4, 20, 24, 25]. В нашем исследовании частота и выраженность тревоги, депрессии и стресса среди больных РМЗ также были выше у женщин и жителей сельской местности. Кроме того, более высокие показатели наблюдались у пациентов, принимающих умеренные и высокие дозы ГК. Статистически значимо более высокая стрессовая напряженность была характерна для молодых медицинских работников. Перенесенная COVID-19 способствовала более частому выявлению клинически значимой тревоги и стресса у медицинских работников ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, но не у пациентов с РМЗ.

При сравнении результатов сплошного скрининга тревоги и депрессии по HADS среди больных РМЗ, полученных в данном исследовании, с результатами сплошного скрининга больных РМЗ в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, проведенного в 2012 г., выявлено, что число пациентов с клинически значимой тревогой, депрессией, тревожной депрессией и вероятностью РТДС за прошедшие 8 лет статистически значимо не изменилась. Однако отмечено статистически значимое ($p=0,006$) уменьшение выраженности депрессии в 2020 г., которое может быть объяснено снижением общей активности и тяжести РМЗ в связи с более эффективной терапией [26, 27]. В то же время данные литературы по динамике тревожно-депрессивной симптоматики у больных РМЗ по сравнению с «допандемийным» периодом немногочисленны и очень противоречивы. В японском исследовании Т. Itaya и соавт. [1] при сравнении выраженности тревоги и депрессии с помощью HADS до (2019 г.) и во время (2020 г.) пандемии у пациентов с РА отмечено повышение частоты выраженной тревоги

с 8% до 15%, депрессии – примерно с 16% до 22%. В обзоре M. Garrido-Cumbrera и соавт. [3] показано отсутствие динамики у больных РА и СпА.

Увеличение частоты и выраженности тревоги и депрессии у больных РМЗ в период пандемии косвенно подтверждается сообщениями об увеличении количества выкуриваемых сигарет/потребляемого алкоголя и необходимостью обращения за психолого-психиатрической помощью как по данным литературы, так и в нашем исследовании [3].

Таким образом, результаты скринингового исследования свидетельствуют о существенном влиянии комплексного психотравмирующего фактора угрозы здоровью, изоляции и неопределенности в начале пандемии и подтверждают необходимость диагностики и терапии психических расстройств у больных РМЗ, возросшую в этот период. Однако, учитывая высокую фоновую распространенность хронических депрессий с частым началом до РМЗ, фактор пандемии COVID-19 не является

ключевым в провокации психических расстройств у данных пациентов.

Прозрачность исследования

Исследование было одобрено локальными этическими комитетами ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 02 от 02.07.2020) и НМИЦ им. В.П. Сербского и проведено согласно утвержденной научной теме (регистрационный № НИОКТР АААА-А19-119021190151-3) в рамках межинститутского сотрудничества.

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 гонорара за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Itaya T, Torii M, Hashimoto M, Tanigawa K, Urai Y, Kinoshita A, et al. Prevalence of anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis before and during the COVID-19 pandemic. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(4):2023–2024. doi: 10.1093/rheumatology/keab065
- Ma MHY, Tay SH, Cheung PPM, Santosa A, Chan YH, Yip JWL, et al. Attitudes and behaviors of patients with rheumatic diseases during the early stages of the COVID-19 outbreak. *J Rheumatol*. 2021;48(1):35–39. doi: 10.3899/jrheum.200646
- Garrido-Cumbrera M, Marzo-Ortega H, Christen L, Plazuelo-Ramos P, Webb D, Jacklin C, et al. Assessment of impact of the COVID-19 pandemic from the perspective of patients with rheumatic and musculoskeletal diseases in Europe: Results from the REUMAVID study (phase 1). *RMD Open*. 2021;7(1):e001546. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001546
- Seyahi E, Poyraz BC, Sut N, Akdogan S, Hamuryudan V. The psychological state and changes in the routine of the patients with rheumatic diseases during the coronavirus disease (COVID-19) outbreak in Turkey: A web-based cross-sectional survey. *Rheumatol Int*. 2020;40(8):1229–1238. doi: 10.1007/s00296-020-04626-0
- Hooijberg F, Boekel L, Vogelzang EH, Leeuw M, Boers M, van Vollenhoven R, et al. Patients with rheumatic diseases adhere to COVID-19 isolation measures more strictly than the general population. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(10):e583–e585. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30286-1
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361–370. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
- Lovibond SH, Lovibond PF. Manual for the Depression Anxiety & Stress Scales. Sydney:Psychology Foundation;1995.
- Руженкова ВВ, Руженков ВА, Хамская ИС. Русскоязычная адаптация теста DASS-21 для скрининг-диагностики депрессии, тревоги и стресса. *Вестник психиатрии, неврологии и нейрохирургии*. 2019;10:39–46. [Ruzhenkova VV, Ruzhenkov VA, Khamaskaya IS. Russian adaptation of the DASS-21 for screening and diagnosis of depression, anxiety and stress. *Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2019;10:39–46 (In Russ.)]. doi: 10.33920/med-01-1910-06
- Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Краснов ВН, Насонов ЕЛ. Клинико-патогенетические взаимосвязи иммуновоспалительных ревматических заболеваний и психических расстройств. *Клиническая медицина*. 2014;92(1):12–20. [Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Krasnov VN, Nasonov EL. Clinical and pathogenetic relationships between immuno-inflammatory rheumatic diseases and psychic disorders. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2014;92(1):12–20 (In Russ.)].
- Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, Старовойтова МН, Десинова ОВ, и др. Сравнительный анализ расстройств тревожно-депрессивного спектра у больных ревматическими заболеваниями. *Терапевтический архив*. 2018;90(5):30–37. [Lisitsyna TA, Veltishchev DY, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Starovoitova MN, Desinova OV, et al. Comparative analysis of anxiety-depressive spectrum disorders in patients with rheumatic diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(5):30–37 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890530-37
- Slavich GM, Irwin MR. From stress to inflammation and major depressive disorder: A social signal transduction theory of depression. *Psychol Bull*. 2014;140(3):774–815. doi: 10.1037/a0035302
- Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The bidirectional relationship of depression and inflammation: Double trouble. *Neuron*. 2020;107(2):234–256. doi: 10.1016/j.neuron.2020.06.002
- Himmerich H, Patsalos O, Lichtblau N, Ibrahim MAA, Dalton B. Cytokine research in depression: Principles, challenges, and open questions. *Front Psychiatry*. 2019;10:30. doi: 10.3389/fpsy.2019.00030
- Matcham F, Galloway J, Hotopf M, Roberts E, Scott IC, Steer S, et al. The impact of targeted rheumatoid arthritis pharmacologic treatment on mental health: A systematic review and network meta-analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(9):1377–1391. doi: 10.1002/art.40565
- Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):5–30. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):5–30 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-5-30
- Cullen W, Gulati G, Kelly BD. Mental health in the COVID-19 pandemic. *QJM*. 2020;113(5):311–312. doi: 10.1093/qjmed/hcaa110
- Rajkumar RP. COVID-19 and mental health: A review of existing literature. *Asian J Psychiatry*. 2020;52:102066. doi: 10.1016/j.ajp.2020.102066
- Zhang WR, Wang K, Yin L, Zhao WF, Xue Q, Peng M, et al. Mental health and psychosocial problems of medical health workers during the COVID-19 epidemic in China. *Psychother Psychosom*. 2020;89(4):242–250. doi: 10.1159/000507639
- Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho CS, et al. Immediate psychological responses and associated factors during the initial

- stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(5):1729. doi: 10.3390/ijerph17051729
20. Necho M, Tsehay M, Birkie M, Biset G, Tadesse E. Prevalence of anxiety, depression, and psychological distress among the general population during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Int J Soc Psychiatry*. 2021;67(7):892-906. doi: 10.1177/00207640211003121
 21. Tee CA, Salido EO, Reyes PWC, Ho RC, Tee ML. Psychological state and associated factors during the 2019 coronavirus disease (COVID-19) pandemic among Filipinos with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Open Access Rheumatol*. 2020;12:215-222. doi: 10.2147/OARRR.S269889
 22. Ciaffi J, Giuggioli D, Spinella A, Meliconi R, Ursini F, Ferri C. Resilience of systemic sclerosis patients following the first COVID-19 wave in Italy. *Scand J Rheumatol*. 2021;50(5):411-412. doi: 10.1080/03009742.2020.1856407
 23. Pappa S, Ntella V, Giannakas T, Giannakoulis VG, Papoutsis E, Katsaounou P. Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2020;88:901-907. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.026
 24. Vindegaard N, Benros ME. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun*. 2020;89:531-542. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.048
 25. Glintborg B, Jensen DV, Engel S, Terslev L, Pfeiffer Jensen M, Hendricks O, et al. Self-protection strategies and health behaviour in patients with inflammatory rheumatic diseases during the COVID-19 pandemic: Results and predictors in more than 12 000 patients with inflammatory rheumatic diseases followed in the Danish DANBIO registry. *RMD Open*. 2021;7(1):e001505. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001505
 26. Abbott R, Whear R, Nikolaou V, Bethel A, Coon JT, Stein K, et al. Tumour necrosis factor- α inhibitor therapy in chronic physical illness: A systematic review and meta-analysis of the effect on depression and anxiety. *J Psychosom Res*. 2015;79(3):175-184. doi: 10.1016/j.jpsychores.2015.04.008
 27. Абрамкин АА, Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, Насонов ЕЛ. Влияние синтетических базисных противовоспалительных препаратов, генно-инженерных биологических препаратов и психофармакологической терапии на динамику психических расстройств у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):393-402. [Abramkin AA, Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Nasonov EL. Effects of synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, biological agents, and psychopharmacotherapy on the mental disorders in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):393-402 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-393-402

Борисова А.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6802-0268>

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

Вельтищев Д.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5210-2605>

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

Обзор рекомендаций по лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов, представленных в 2021 г. Американской коллегией ревматологов и Фондом васкулитов

Т.В. Бекетова^{1,2}, И.Ю. Попов¹, В.В. Бабак¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ 121359, Российская Федерация, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²Central Clinical Hospital of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation 121359, Russian Federation, Moscow, Marshala Timoshenko str., 15

Контакты: Бекетова Татьяна Валентиновна, tvbek@rambler.ru

Contacts: Tatiana Beketova, tvbek@rambler.ru

Поступила 15.10.2021
Принята 25.10.2021

Системные васкулиты (СВ), ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), относятся к тяжелым жизнеугрожающим аутоиммунным заболеваниям и остаются одной из важнейших проблем практической ревматологии. В статье обсуждаются новые рекомендации Американской коллегии ревматологов и Фонда васкулитов по лечению пациентов с АНЦА-СВ, включая гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА), которые были опубликованы в августе 2021 г. Они включают 26 рекомендаций и 5 дополнений для ГПА/МПА, а также 15 рекомендаций и 5 дополнений для ЭГПА, которые стали основанием для предложенных алгоритмов лечения пациентов с ГПА/МПА и ЭГПА. Особое внимание уделяется применению генно-инженерных биологических препаратов.

Ключевые слова: системный васкулит, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, ритуксимаб
Для цитирования: Бекетова ТВ, Попов ИЮ, Бабак ВВ. Обзор рекомендаций по лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов, представленных в 2021 г. Американской коллегией ревматологов и Фондом васкулитов. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):684–692.

REVIEW OF GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS, PRESENTED IN 2021 BY THE AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY/VASCULITIS FOUNDATION

Tatiana V. Beketova^{1,2}, Ivan Yu. Popov¹, Valeriya V. Babak¹

The anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitides (AAVs) are a group of severe life-threatening autoimmune diseases, and one of the most important problems in practical rheumatology. This article discusses 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of AAVs, including granulomatosis with polyangiitis (GPA), microscopic polyangiitis (MPA), and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). The guideline features 26 recommendations and 5 upgraded position statements for GPA/MPA, as well as 15 recommendations and 5 upgraded position statements for EGPA, which became the basis for the proposed algorithms for the treatment of patients with GPA/MPA and EGPA. Particular attention has been paid to the use of biologics.

Key words: systemic vasculitis, antineutrophil cytoplasmic antibodies, granulomatosis with polyangiitis (Wegener's), microscopic polyangiitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, rituximab
For citation: Beketova TV, Popov IYu, Babak VV. Review of guideline for the management of ANCA-associated vasculitis, presented in 2021 by the American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):684–692 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2021-684-692

Системные васкулиты (СВ), ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), представляют собой группу иммуновоспалительных ревматических заболеваний, включающую гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА). АНЦА-СВ относятся к тяжелым жизнеугрожающим аутоиммунным заболеваниям и остаются одной из важнейших проблем практической ревматологии.

В августе 2021 г. группой экспертов — членов Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) — в сотрудничестве с Фондом васкулитов (VF, Vasculitis Foundation) были опубликованы обновленные рекомендации [1] по лечению пациентов с АНЦА-СВ. Эти рекомендации являются очередным этапом в развитии стратегий лечения АНЦА-СВ и стали результатом

систематизированного обобщения современных научных достижений и клинического опыта. Особо важное место заняли вопросы применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

В процессе предварительной работы командой экспертов были подготовлены систематические обзоры литературы по заранее определенным вопросам, сформулированным по структуре PICO (Populations, Interventions, Comparators, Outcomes — пациенты, вмешательство, сравнение, исход). В дальнейшем 16 членов жюри, включая 9 взрослых ревматологов, 5 детских ревматологов и 2 пациентов, после рассмотрения и обсуждения представленных сведений приняли участие в голосовании по каждой рекомендации. В соответствии с системой классификации и оценки качества рекомендаций GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) доказательства, основанные

на результатах рандомизированных клинических исследований (РКИ), были отнесены к высокому уровню достоверности; рекомендации, опирающиеся на результаты наблюдательных исследований, — к низкому уровню достоверности.

Предложенные 26 рекомендаций и 5 дополнений для ГПА/МПА, а также 15 рекомендаций и 5 дополнений для ЭГПА (табл. 1, 2) освещают широкий круг вопросов индукционной и поддерживающей терапии, применения ГИБП, а также альтернативных методов лечения. В результате обобщения рекомендаций авторами были предложены два алгоритма лечения для пациентов с АНЦА-СВ: общий для ГПА и МПА (рис. 1) и отдельный — для ЭГПА (рис. 2).

Новые рекомендации ACR/VF-2021 направлены на повышение эффективности терапии и улучшение прогноза АНЦА-СВ, потенциально жизнеугрожающих заболеваний. Рекомендации предназначены для оказания помощи врачам в выборе оптимальной схемы терапии для каждого конкретного пациента. Подчеркивается, что при этом следует принимать во внимание не только клинический вариант и степень активности АНЦА-СВ,

но и наличие сопутствующих заболеваний, переносимость предшествующей терапии, предпочтения самого пациента, а также его функциональную активность и обстоятельства жизни на данном этапе лечения.

Целью данной публикации является общая характеристика основных положений рекомендаций ACR/VF-2021.

Индукция ремиссии впервые диагностированного прогрессирующего или персистирующего АНЦА-СВ, жизнеугрожающего или с поражением жизненно важных органов (например, диффузное альвеолярное кровотечение, гломерулонефрит, васкулит центральной нервной системы, множественный мононеврит, поражение сердца, ишемическое поражение брыжейки и конечностей), лечение рефрактерного АНЦА-СВ

В последние годы все более значительное место в лечении дебюта различных нозологических форм АНЦА-СВ занимают ГИБП. При ГПА и МПА

Таблица 1. Рекомендации ACR/VF-2021 по лечению ГПА и МПА [1]

Рекомендации/дополнения	Уровень доказательности
Индукция ремиссии впервые диагностированного прогрессирующего или персистирующего АНЦА-СВ (ГПА/МПА), жизнеугрожающего или с поражением жизненно важных органов	
<i>Рекомендация 1:</i> рекомендован ритуксимаб (РТМ) вместо циклофосфана (ЦФ). РТМ взрослым: в/в 375 мг/м ² еженедельно № 4; или 1000 мг дважды с интервалом 2 недели. РТМ детям: 375 мг/м ² еженедельно № 4; или 575 мг/м ² для пациентов с площадью поверхности тела ≤1,5 м ² , или 750 мг/м ² для пациентов с площадью поверхности тела >1,5 м ² ; не более 1000 мг за одно введение дважды с интервалом 2 недели. ЦФ взрослым: не более 2 мг/кг/сут. (внутри) в течение 3–6 месяцев; или в/в 15 мг/кг каждые 2 недели № 3, далее — каждые 3 недели не менее 3 раз.	От очень низкого до умеренного
<i>Рекомендация 2:</i> для ГПА/МПА с быстро прогрессирующим гломерулонефритом (БПГН) НЕ рекомендовано рутинное включение в схему индукционного лечения плазмафереза (ПА).	От низкого до высокого
<i>Рекомендация 3:</i> для ГПА/МПА с диффузным альвеолярным кровотечением НЕ рекомендовано включение в схему индукционного лечения ПА.	От низкого до высокого
<i>Дополнение:</i> в начале лечения глюкокортикоиды (ГК) могут быть назначены в виде пульс-терапии либо внутри в высоких дозах. Пульс-терапия ГК взрослым: метилпреднизолон (МП) в/в 500–1000 мг/сут. на протяжении 3–5 дней. Пульс-терапия ГК детям: МП в/в 30 мг/кг/сут. (не более 1000 мг/сут.) на протяжении 3–5 дней. Высокие дозы ГК внутри взрослым: эквивалентно преднизолону 1 мг/кг/сут., не более 80 мг/сут. Высокие дозы ГК внутри детям: преднизолон 1–2 мг/кг/сут. (не более 60 мг/сут.).	От очень низкого до умеренного
<i>Рекомендация 4:</i> предпочтительно применение редуцированных, нежели стандартных, доз ГК.	От очень низкого до умеренного
Индукция ремиссии впервые диагностированного, прогрессирующего или персистирующего АНЦА-СВ (ГПА/МПА), НЕ угрожающего жизни или без поражения жизненно важных органов	
<i>Рекомендация 5:</i> назначение метотрексата (МТ) следует предпочесть использованию ЦФ или РТМ. МТ внутрь или подкожно до 25 мг/нед.	От очень низкого до умеренного
<i>Рекомендация 6:</i> комбинированную терапию МТ с ГК следует предпочесть монотерапии ГК.	Низкий
<i>Рекомендация 7:</i> сочетанную терапию МТ с ГК следует предпочесть использованию комбинаций азатиоприна (АЗА) с ГК или микофенолата мофетила (ММФ) с ГК. АЗА: внутрь до 2 мг/кг/сут. ММФ: внутрь до 1500 мг дважды в сутки.	Низкий
<i>Рекомендация 8:</i> сочетанную терапию МТ с ГК следует предпочесть использованию комбинации триметоприма/сульфаметоксазола с ГК.	Низкий
Поддержание ремиссии АНЦА-СВ (ГПА/МПА)	
<i>Рекомендация 9:</i> пациентам с жизнеугрожающим ГПА/МПА или с поражением жизненно важных органов после достижения ремиссии в результате терапии ЦФ или РТМ предпочтительно получать поддерживающее лечение РТМ, нежели МТ или АЗА. РТМ взрослым: в/в 500 мг каждые 6 мес., или 1000 мг каждые 4 мес., или другие дозы. РТМ детям: 250 мг/м ² каждые 6 мес. или другие дозы. МТ внутрь или подкожно до 25 мг/нед. АЗА внутрь до 2 мг/кг/сут.	От очень низкого до умеренного
<i>Рекомендация 10:</i> пациентам с ГПА/МПА, получающим РТМ, для поддержания ремиссии рекомендовано повторное плановое введение РТМ вместо определения необходимости повторной инфузии РТМ в зависимости от титра АНЦА и количества CD ¹⁹⁺ -В-клеток в циркуляции	От очень низкого до низкого

Рекомендации/дополнения	Уровень доказательности
<i>Рекомендация 11:</i> у пациентов с жизнеугрожающим ГПА/МПА или с поражением жизненно важных органов после достижения ремиссии в результате терапии ЦФ или РТМ предпочтительно использовать для поддерживающего лечения МТ или АЗА, нежели ММФ	От очень низкого до умеренного
<i>Рекомендация 12:</i> пациентам с жизнеугрожающим ГПА/МПА или с поражением жизненно важных органов после достижения ремиссии в результате терапии ЦФ или РТМ поддерживающее лечение предпочтительно проводить МТ или АЗА, нежели лефлуномидом.	От очень низкого до низкого
<i>Рекомендация 13:</i> пациентам с ремиссией ГПА поддерживающее лечение предпочтительно проводить МТ или АЗА, нежели триметопримом/сульфаметоксазолом.	От очень низкого до низкого
<i>Рекомендация 14:</i> пациентам с ремиссией ГПА в качестве поддерживающего лечения НЕ рекомендовано присоединять триметоприм/сульфаметоксазол к другим препаратам (РТМ, АЗА, МТ, и т. д.).	От низкого до среднего
<i>Рекомендация 15:</i> пациентам с ГПА/МПА, получающим поддерживающее лечение РТМ, при гипогаммаглобулинемии (IgG<3 г/л) и рецидивирующих инфекциях рекомендовано применение внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ).	Очень низкий
<i>Дополнение:</i> при ГПА/МПА продолжительность поддерживающей терапии без использования ГК должна определяться клиническим состоянием и предпочтениями пациента.	От низкого до среднего
<i>Дополнение:</i> при ГПА/МПА продолжительность поддерживающей терапии ГК должна определяться клиническим состоянием и предпочтениями пациента.	От низкого до среднего
Лечение рецидива АНЦА-СВ (ГПА/МПА)	
<i>Рекомендация 16:</i> у пациентов с рецидивом ГПА/МПА, жизнеугрожающим или с поражением жизненно важных органов, не получавшим ранее РТМ, для повторной индукции ремиссии предпочтителен РТМ, нежели ЦФ.	Низкий
<i>Рекомендация 17:</i> у пациентов с рецидивом ГПА/МПА, жизнеугрожающим или с поражением жизненно важных органов, получавшим лечение РТМ, для повторной индукции ремиссии переключение с РТМ на ЦФ следует предпочесть дополнительному назначению РТМ.	Очень низкий
Лечение рефрактерного АНЦА-СВ (ГПА/МПА)	
<i>Рекомендация 18:</i> при рефрактерном к ЦФ или РТМ жизнеугрожающем или с поражением жизненно важных органов ГПА/МПА использованию комбинации ЦФ и РТМ следует предпочесть переключение на другое лечение.	Очень низкий
<i>Рекомендация 19:</i> при рефрактерном ГПА/МПА рекомендовано присоединение ВВИГ.	От низкого до среднего
Лечение объемных образований при АНЦА-СВ (ГПА)	
<i>Дополнение:</i> при ГПА с поражением придаточных пазух носа можно рассматривать промывание носовых ходов и местную терапию (антибиотики, лубриканты, ГК).	От очень низкого до низкого
<i>Рекомендация 20:</i> пациентам с ремиссией ГПА и перфорацией носовой перегородки и/или седловидной деформацией носа рекомендовано реконструктивное оперативное вмешательство при желании пациента.	Низкий
<i>Рекомендация 21:</i> у пациентов с ГПА и активным подскладочным и/или эндобронхиальным воспалением со стенозом предпочтительна иммуносупрессивная терапия, нежели хирургическое лечение.	Низкий
<i>Рекомендация 22:</i> у пациентов с ГПА и объемными образованиями (псевдотумор орбиты, образования околоушных желез, головного мозга или легких) предпочтительна иммуносупрессивная терапия, нежели хирургическое лечение в сочетании с иммуносупрессивной терапией.	От очень низкого до низкого
Прочее	
<i>Рекомендация 23:</i> при ГПА/МПА НЕ рекомендовано назначение иммуносупрессивной терапии только на основании результатов определения титра АНЦА.	Очень низкий
<i>Рекомендация 24:</i> пациентам с ГПА, получающим РТМ или ЦФ, рекомендована профилактика пневмонии, ассоциированной с <i>Pneumocystis jirovecii</i> .	Низкий
<i>Рекомендация 25:</i> пациентам с ремиссией ГПА/МПА в терминальной стадии хронической болезни почек рекомендовано обследование для решения вопроса о трансплантации почки.	Низкий
<i>Рекомендация 26:</i> пациентам с впервые диагностированным, прогрессирующим или персистирующим ГПА/МПА при наличии противопоказаний к стандартной иммуносупрессивной терапии (сепсис, беременность) рекомендовано применение ВВИГ.	Низкий
<i>Дополнение:</i> для пациентов с ГПА/МПА и венозными тромбозами оптимальные сроки продолжительности терапии антикоагулянтами не определены.	Очень низкий
Примечание: АCR – Американская коллегия ревматологов (<i>American College of Rheumatology</i>); VF – Фонд васкулитов (<i>Vasculitis Foundation</i>); АНЦА-СВ – системный васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами; ГПА – гранулематоз с полиангиитом; МПА – микроскопический полиангиит; РТМ – ритуксимаб; ЦФ – циклофосфан; в/в – внутривенно; БПГН – быстро прогрессирующий гломерулонефрит; ПА – плазмаферез; ГК – глюкокортикоиды; МП – метилпреднизолон; МТ – метотрексат; АЗА – азатиоприн; ММФ – микофенолата мофетил; ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин	

Таблица 2. Рекомендации ACR/VF-2021 по лечению ЭГПА [1]

Рекомендации/дополнения	Уровень доказательности
Индукция ремиссии впервые диагностированного прогрессирующего или персистирующего ЭГПА, жизнеугрожающего или с поражением жизненно важных органов	
<i>Дополнение:</i> в начале лечения глюкокортикоиды (ГК) могут быть назначены в виде пульс-терапии либо внутрь в высоких дозах. Пульс-терапия ГК взрослым: метилпреднизолон (МП) в/в 500–1000 мг/сут. на протяжении 3–5 дней. Пульс-терапия ГК детям: МП в/в 30 мг/кг/сут. (не более 1000 мг/сут.) на протяжении 3–5 дней. Высокие дозы ГК внутрь взрослым: эквивалентно преднизолону 1 мг/кг/сут., не более 80 мг/сут. Высокие дозы ГК внутрь детям: преднизолон 1–2 мг/кг/сут. (не более 60 мг/сут.).	Очень низкий

Рекомендации/дополнения	Уровень доказательности
<i>Дополнение:</i> рекомендованы циклофосфан (ЦФ) или ритуксимаб (РТМ). РТМ взрослым: в/в 375 мг/м ² еженедельно № 4; или 1000 мг дважды с интервалом 2 недели. РТМ детям: 375 мг/м ² еженедельно № 4; или 575 мг/м ² для пациентов с площадью поверхности тела ≤1,5 м ² , или 750 мг/м ² для пациентов с площадью поверхности тела >1,5 м ² ; не более 1000 мг на одно введение дважды с интервалом 2 недели. ЦФ взрослым: не более 2 мг/кг/сут. (внутри) в течение 3–6 месяцев; или в/в 15 мг/кг каждые 2 недели № 3, далее – каждые 3 недели не менее 3 раз.	Очень низкий
<i>Рекомендация 1:</i> назначение ЦФ или РТМ следует предпочесть использованию меполизумаба.	Низкий
Индукция ремиссии впервые диагностированного, прогрессирующего или персистирующего ЭГПА, НЕ угрожающего жизни или без поражения жизненно важных органов (например, проявляющегося астмой, легкими системными симптомами, неосложненным поражением кожи, нетяжелым артритом)	
<i>Рекомендация 2:</i> использование меполизумаба в сочетании с ГК следует предпочесть назначению метотрексата (МТ), азатиоприна (АЗА) или микрофенолата мофетила (ММФ) в сочетании с ГК. Меполизумаб: 300 мг п/к каждые 4 недели. МТ: внутрь или п/к до 25 мг/нед. АЗА: внутрь до 2 мг/кг/сут. ММФ: внутрь до 1500 мг дважды в сутки.	От очень низкого до низкого
<i>Рекомендация 3:</i> назначение МТ, АЗА или ММФ в сочетании с ГК следует предпочесть монотерапии ГК.	Низкий
<i>Рекомендация 4:</i> назначение МТ, АЗА или ММФ в сочетании с ГК следует предпочесть использованию ЦФ или РТМ в сочетании с ГК.	От очень низкого до низкого
Поддержание ремиссии ЭГПА	
<i>Рекомендация 5:</i> пациентам с жизнеугрожающим ЭГПА или с поражением жизненно важных органов после достижения ремиссии в результате терапии ЦФ предпочтительно получать поддерживающее лечение МТ, АЗА, ММФ, нежели РТМ.	Очень низкий
<i>Рекомендация 6:</i> пациентам с жизнеугрожающим ЭГПА или с поражением жизненно важных органов после достижения ремиссии предпочтительно получать поддерживающее лечение МТ, АЗА или ММФ в сочетании с ГК, нежели меполизумабом.	Очень низкий
<i>Дополнение:</i> при ЭГПА продолжительность поддерживающей терапии ГК должна определяться клиническим состоянием и предпочтениями пациента.	От очень низкого до низкого
Лечение рецидива ЭГПА	
<i>Рекомендация 7:</i> у получавших лечение ЦФ пациентов с рецидивом ЭГПА, жизнеугрожающим или с поражением жизненно важных органов, для повторной индукции ремиссии назначение РТМ следует предпочесть использованию ЦФ.	Очень низкий
<i>Рекомендация 8:</i> у получавших РТМ пациентов с рецидивом ЭГПА, жизнеугрожающим или с поражением жизненно важных органов, для повторной индукции ремиссии продолжение лечения РТМ следует предпочесть назначению ЦФ. РТМ взрослым: в/в 500 мг каждые 6 мес., или 1000 мг каждые 4 мес., или другие дозы. РТМ детям: 250 мг/м ² каждые 6 мес. или другие дозы.	Очень низкий
<i>Рекомендация 9:</i> при рецидиве ЭГПА с астмой и/или поражением придаточных пазух носа, развившемся на фоне терапии МТ, АЗА или ММФ, предпочтительно добавить меполизумаб, нежели изменять схему проводимого лечения.	Очень низкий
<i>Рекомендация 10:</i> при рецидиве ЭГПА с астмой и/или поражением придаточных пазух носа, развившемся на фоне монотерапии низкими дозами ГК, лучше добавить меполизумаб, нежели МТ, АЗА или ММФ.	Очень низкий
<i>Рекомендация 11:</i> у пациентов с ЭГПА и высоким сывороточным уровнем IgE при рецидиве, протекающем с астмой и/или поражением придаточных пазух носа, развившемся на фоне терапии МТ, АЗА или ММФ, предпочтительно присоединение меполизумаба, нежели омализумаба.	Очень низкий
Прочее	
<i>Рекомендация 12:</i> пациентам с впервые выявленным ЭГПА, получающим ингибиторы лейкотриена, рекомендовано продолжение данной терапии.	Очень низкий
<i>Дополнение:</i> применение ингибиторов лейкотриена не противопоказано при ЭГПА с обострением астмы и/или поражением придаточных пазух носа.	Очень низкий
<i>Рекомендация 13:</i> в период установления диагноза пациентам с ЭГПА рекомендовано выполнение эхокардиографии.	Очень низкий
<i>Рекомендация 14:</i> для выбора схемы индукционной терапии при ЭГПА рекомендовано руководствоваться шкалой факторов неблагоприятного прогноза (FFS, Five-Factor Score) [2].	Очень низкий
<i>Дополнение:</i> при ЭГПА с поражением придаточных пазух носа можно рассматривать промывание носовых ходов и местную терапию (антибиотики, лубриканты, ГК).	Очень низкий
<i>Рекомендация 15:</i> пациентам с ЭГПА, получающим РТМ или ЦФ, рекомендована профилактика пневмонии, ассоциированной с <i>Pneumocystis jirovecii</i> .	Низкий

Примечание: ACR – Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology); VF – Фонд васкулитов (Vasculitis Foundation); ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангитом; ГК – глюкокортикоиды; МП – метилпреднизолон; в/в – внутривенно; ЦФ – циклофосфан; РТМ – ритуксимаб; МТ – метотрексат; АЗА – азатиоприн; ММФ – микрофенолата мофетил; п/к – подкожно; FFS – шкала факторов неблагоприятного прогноза (Five-Factor Score)

высокая эффективность индукционной терапии с применением ритуксимаба (РТМ), химерного моноклонального антитела к CD20-маркеру, продемонстрирована в двух РКИ – RAVE и RITUXVAS [3, 4]. Результаты, полученные в этих РКИ, более 10 лет назад стали основанием для регистрации РТМ по данным показаниям. Примерно

в это же время, в 2010 г., были опубликованы первые результаты успешного применения для лечения ЭГПА другого ГИБП – ингибитора интерлейкина (ИЛ) 5 меполизумаба [5]. На основании результатов, полученных в 2017 г. в двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ III фазы MIRA [6], меполизумаб для подкожного введения в дозе

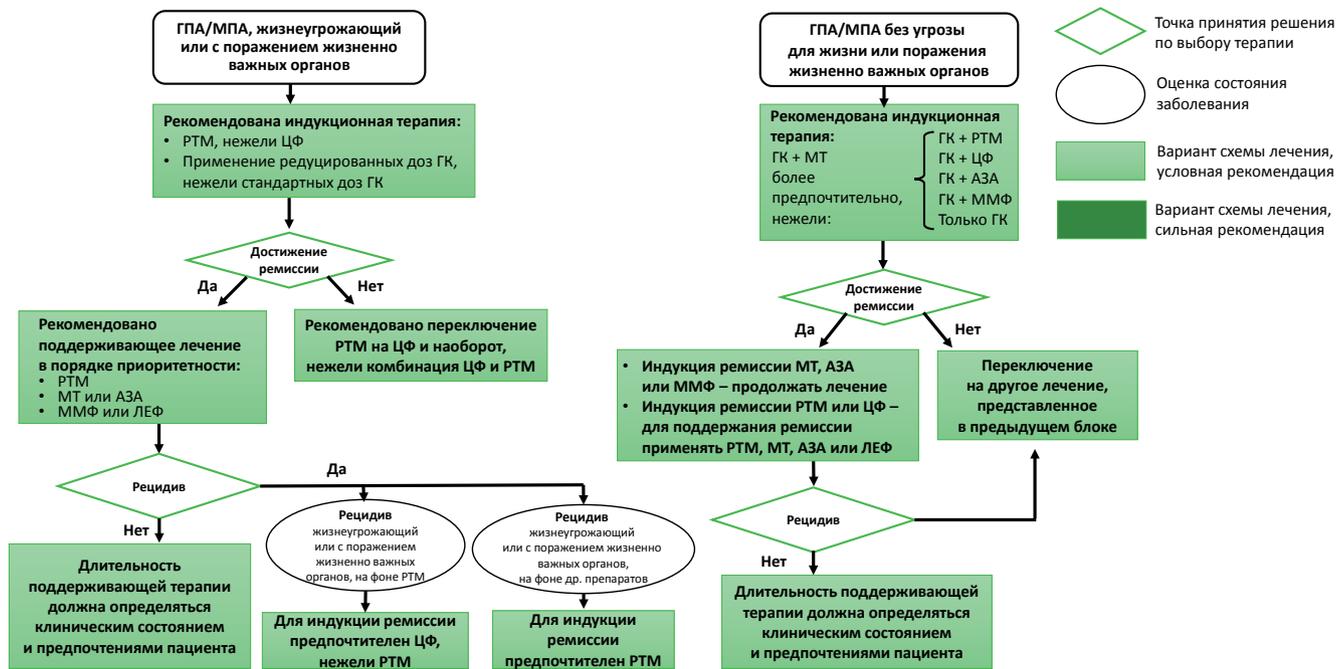


Рис. 1. Ключевые рекомендации по лечению ГПА/МПА, предложенные ACR/VF [1]: ГПА – гранулематоз с полиангиитом; МПА – микроскопический полиангиит; РТМ – ритуксимаб; ЦФ – циклофосфан; ГК – глюкокортикоиды; МТ – метотрексат; АЗА – азатиоприн; ММФ – микрофенолата мофетил; ЛЕФ – лефлунамид

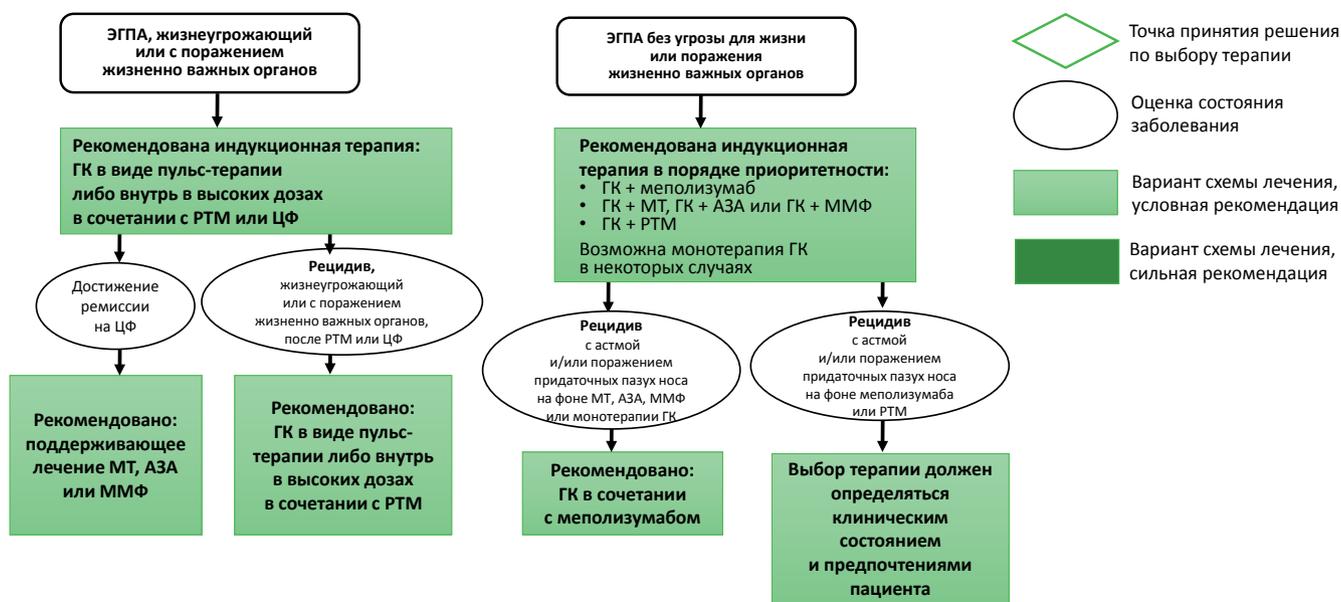


Рис. 1. Ключевые рекомендации по лечению ЭГПА, предложенные ACR/VF [1]: ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом; ГК – глюкокортикоиды; РТМ – ритуксимаб; ЦФ – циклофосфан; МТ – метотрексат; АЗА – азатиоприн; ММФ – микрофенолата мофетил

300 мг был одобрен для лечения ЭГПА в 2017 г. в США и в 2019 г. – в Российской Федерации.

В представленных рекомендациях для лечения дебюта прогрессирующего или персистирующего ГПА/МПА, жизнеугрожающего или с поражением жизненно важных органов, рассматривается с умеренно низким уровнем доказательности приоритетность применения РТМ вместо циклофосфана (ЦФ). При ЭГПА назначение РТМ получило очень низкий уровень доказательности, что обусловлено несколькими обстоятельствами. В опубликованные исследования РТМ не включали группу пациентов с ЭГПА, который по-прежнему остается наименее изученным

вариантом АНЦА-СВ, что связано с его относительной редкостью, клинико-иммунологической вариабельностью, фенотипическими отличиями от ГПА и МПА. Тем не менее, в недавно опубликованных двух систематических обзорах, посвященных применению РТМ при ЭГПА [7, 8], продемонстрирована эффективность индукционной терапии РТМ у пациентов с дебютом ЭГПА или его рецидивом; при этом особо отмечена эффективность такого лечения при АНЦА-позитивных случаях заболевания.

Приоритетность меполизумаба перед РТМ или ЦФ в дебюте ЭГПА тяжелого течения характеризуется низким уровнем доказательности. Это связано с тем, что пациенты

с тяжелым течением ЭГПА не были включены в регистрационное РКИ MIRRA [6]. Следует отметить, что, в отличие от ГПА и МПА, для ЭГПА до настоящего времени проведено очень небольшое число РКИ. Таким образом, рекомендации для ЭГПА опираются на менее качественные доказательства, включая экспертное мнение. Для выбора схемы индукционной терапии в каждом конкретном случае ЭГПА рекомендовано руководствоваться шкалой пяти факторов неблагоприятного прогноза (FFS, Five-Factor Score) [2], разработанной для оценки прогноза некротизирующего системного васкулита и выявления изменений, связанных с риском летального исхода. Данная шкала включает следующие факторы: возраст старше 65 лет; уровень креатинина выше 150 ммоль/л; поражение желудочно-кишечного тракта (кровотечение, перфорация, инфаркт, панкреатит); кардиомиопатия; отсутствие патологии ЛОР-органов у пациентов с ГПА и ЭГПА. При этом каждому пункту соответствует 1 балл; при отсутствии всех пяти факторов прогнозируемая летальность составляет 9%, при наличии одного фактора – 21%, при наличии ≥ 2 факторов – 40%.

Значительное место в рекомендациях ACR/VF-2021 занимают вопросы применения глюкокортикоидов (ГК). Рекомендация по назначению в дебюте тяжелого АНЦА-СВ метилпреднизолона (МП) внутрь в высоких дозах или в виде внутривенной (в/в) пульс-терапии 500–1000 мг при ГПА/МПА получила умеренно низкий уровень доказательности, при ЭГПА – низкий. В рекомендациях ACR/VF-2021 нашел отражение происходящий в последние годы процесс пересмотра парадигмы применения ГК при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. С уровнем доказательности от очень низкого до умеренного рассматривается предпочтительное применение не стандартных, но редуцированных доз ГК. Напомним, что стандартная схема ГК включает пульс-терапию МП в/в 1000 мг/сут. на протяжении 3 дней с переходом на пероральный прием в дозе, эквивалентной 1 мг/кг/сут. преднизолона (не более 80 мг/сут.). В недавно опубликованном исследовании продемонстрировано, что редуцированные дозы ГК обеспечивают аналогичную эффективность лечения по сравнению со стандартной дозой в отношении развития терминальной стадии почечной недостаточности или летального исхода, дополнительно снижая риск инфекций в течение первого года лечения [9]. Вместе с тем эксперты ACR/VF подчеркивают, что дозу ГК следует определять индивидуально в каждом конкретном случае.

Рекомендации ACR/VF-2021 отразили происходящие перемены в отношении применения плазмафереза (ПА) при ряде иммуновоспалительных ревматических заболеваний. С уровнем доказательности от низкого до высокого НЕ рекомендовано включение ПА в схему индукционной терапии при ГПА/МПА с быстро прогрессирующим гломерулонефритом (БПГН) и/или диффузным альвеолярным кровотечением. По данным РКИ [10, 11], у пациентов с тяжелым АНЦА-СВ и диффузным альвеолярным кровоизлиянием ПА не влиял на показатели смертности или ремиссии и ассоциировался с повышением риска серьезных инфекций. Уменьшая риск терминальной почечной недостаточности, ПА тем не менее не улучшал общую выживаемость пациентов. В соответствии с недавно опубликованными результатами РКИ [9], присоединение ПА к стандартной индукционной терапии при тяжелом АНЦА-СВ не снижало частоту терминальной почечной

недостаточности и летального исхода, но результат не был статистически значимым. Возможные преимущества ПА наиболее выражены у пациентов с самым высоким риском развития терминальной почечной недостаточности. Таким образом, при низком риске прогрессирования почечной недостаточности до терминальной стадии возможные осложнения ПА, прежде всего инфекционные, перевешивают возможную пользу; в то же время в отдельных случаях ПА может быть использован при высоком риске терминальной почечной недостаточности (при нарушении функции почек с высокой скоростью ее ухудшения, при недостаточном ответе на проводимое лечение, у пациентов, потенциально способных перенести серьезные инфекции). Проведение ПА по-прежнему целесообразно в редких случаях АНЦА-СВ с гиперпродукцией антител к базальной мембране клубочков.

При активном ЭГПА, рефрактерном к ЦФ, предпочтение отдано РТМ, что основано на результатах обсервационного исследования РТМ [12]. При рефрактерном ГПА/МПА в качестве дополнительной терапии с уровнем доказательности от низкого до среднего может рассматриваться применение внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) в высоких дозах (например, 2 г/кг). Подчеркнуто, что у пациентов с активным АНЦА-СВ и противопоказаниями для иммуносупрессивной терапии (например, при беременности, сепсисе) возможно тактическое краткосрочное применение ВВИГ, до тех пор пока не станут доступны стандартные методы индукционной терапии [13].

Индукция ремиссии впервые диагностированного, прогрессирующего или персистирующего АНЦА-СВ, НЕ угрожающего жизни или без поражения жизненно важных органов (например, проявляющегося риносинуситом, бронхиальной астмой, легкими системными симптомами, неосложненным поражением кожи, нетяжелым артритом)

При назначении индукционной терапии больным ГПА/МПА с относительно легким течением заболевания (без угрозы жизни или поражения жизненно важных органов) с умеренно низким уровнем доказательности рекомендовано отдавать предпочтение метотрексату (МТ) в сочетании с ГК, нежели ЦФ, РТМ, а также азатиоприну (АЗА) или микофенолата мофетилу (ММФ) в сочетании с ГК. Такой подход в первую очередь основан на большом количестве данных о более эффективном использовании для индукции ремиссии у данной группы пациентов МТ по сравнению с другими препаратами [14]. Эксперты ACR/VF обращают внимание на то, что клинические особенности пациента могут влиять на выбор метода лечения. Так, МТ следует применять с осторожностью или не использовать у пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью. Применение АЗА может рассматриваться у беременных, в случаях непереносимости МТ или ММФ. С другой стороны, при дефиците фермента тиопурино-S-метилтрансферазы, мутантных аллелях его гена существенно возрастает риск побочных эффектов АЗА (например, нейтропении), и препаратами выбора становятся МТ и ММФ.

Несмотря на значительный клинический опыт применения МТ, АЗА или ММФ у пациентов с ГПА/МПА, данных об их эффективности при ЭГПА до настоящего

времени недостаточно. Приоритетность меполизумаба перед МТ, АЗА или ММФ в дебюте нетяжелого ЭГПА обоснована результатами регистрационного плацебо-контролируемого РКИ MIRA [6], при этом вновь подчеркнута, что индивидуальные особенности пациента могут влиять на выбор метода лечения.

Поддержание ремиссии АНЦА-СВ

Акцент поддерживающей терапии ГПА/МПА смещен в сторону применения ГИБП, доказательной базой являются результаты РКИ MAINRITSAN [15], включившего 115 пациентов с впервые диагностированным АНЦА-СВ или рецидивирующим течением заболевания.

Пациентам с жизнеугрожающим ГПА/МПА после достижения ремиссии в результате терапии ЦФ рекомендовано назначение РТМ с уровнем доказательности от низкого до умеренного, что обосновано более низкой частотой рецидивов при использовании РТМ, нежели АЗА, МТ или ММФ; при этом в порядке повышения частоты рецидивов препараты распределяются следующим образом: ММФ<МТ=АЗА [15, 16, 17].

При жизнеугрожающем ЭГПА с очень низким уровнем доказательности рассматривается применение АЗА [18]. Вместе с тем, поскольку для поддержания ремиссии ЭГПА отсутствует доказательная база сравнения эффективности МТ, АЗА и ММФ, не представляется возможным выделить приоритетный препарат. Преимущества использования МТ, АЗА и ММФ перед ГИБП (РТМ и меполизумабом) обоснованы прежде всего небольшим опытом применения РТМ и недостатком данных по использованию меполизумаба при ЭГПА тяжелого течения.

Рекомендовано воздерживаться от назначения лефлуномида (ЛЕФ) для поддержания ремиссии ГПА/МПА в связи с очень низким уровнем доказательности и крайне ограниченным клиническим опытом его использования. В одном клиническом исследовании, сравнивавшем результаты применения ЛЕФ и МТ у пациентов с ГПА, на фоне лечения ЛЕФ отмечено снижение частоты рецидивов, но вместе с тем более частая отмена препарата [19].

Обращено внимание на использование ВВИГ у больных ГПА/МПА с гипогаммаглобулинемией ($IgG < 3$ г/л) и рецидивирующими инфекциями. С очень низким уровнем доказательности рекомендовано присоединять ВВИГ в замещающих дозах (например, 400–800 мг/кг/мес.). Назначение ВВИГ также может быть рассмотрено при гипогаммаглобулинемии без рецидивирующих инфекций, но со снижением ответа на вакцинацию [20]. Ввиду риска аллергических реакций терапию ВВИГ следует проводить в сотрудничестве со специалистом-аллергологом/иммунологом.

Лечение рецидива АНЦА-СВ

Экспертами ACR/VF признано, что при рецидиве ГПА/МПА, жизнеугрожающем или с поражением жизненно важных органов, развивающемся после лечения ЦФ, для повторной индукции ремиссии более эффективно применение РТМ, нежели ЦФ, что подтверждается анализом подгрупп РКИ [3]. Кроме того, РТМ более перспективен, в отличие от ЦФ, в связи с высокой токсичностью последнего, коррелирующей с его кумулятивной дозой [3].

Аналогичный подход рекомендован при рецидиве ЭГПА после терапии ЦФ: предпочтение отдано РТМ

на основании результатов observationalного исследования данного препарата [12]. Назначение ЦФ предложено рассматривать в случаях рецидивирующего поражения сердца, поскольку оно является независимым предиктором смертности и наиболее часто наблюдается при АНЦА-негативном варианте заболевания. Пациентам с ЭГПА и активной бронхиальной астмой, получающим МТ, АЗА или ММФ, с очень низким уровнем доказательности рекомендовано предпочесть присоединение к проводимой терапии меполизумаба, нежели пересмотр всей схемы лечения. Невысокий уровень рекомендации объясняется отсутствием прямых сравнительных результатов; имеются данные РКИ, свидетельствующие об эффективности меполизумаба при нетяжелом ЭГПА, рецидивирующем на фоне применения иммуносупрессантов [6]. Важным обстоятельством являются независимые доказательства эффективности меполизумаба при эозинофильной бронхиальной астме [21], на основании которых он был зарегистрирован по данным показаниям в дозе 100 мг.

Лечение объемных образований у пациентов с АНЦА-СВ

Пациентам с объемными образованиями, вызванными ГПА (псевдотумор орбиты, образования околоушных желез, головного мозга или легких), в первую очередь рекомендована иммуносупрессивная терапия [22, 23]. Лечение подвязочного и/или эндобронхиального стеноза должны проводить специалисты-отоларингологи или пульмонологи, имеющие опыт лечения данных поражений при ГПА. При активных воспалительных стенозах в качестве преимущественного метода лечения рекомендована иммуносупрессивная терапия, обычно включающая ГК и РТМ или ЦФ. По данным наблюдательного исследования [24], индукционная терапия ЦФ была эффективной у 4 из 6 пациентов с эндобронхиальным стенозом и у 1 из 7 пациентов с подвязочным стенозом гортани; в свою очередь в результате лечения РТМ ремиссии достигли 3 из 4 пациентов с подвязочным стенозом гортани. Эндоскопические методы лечения (дилатация, лазерная коррекция, инъекции ГК) давали лишь временный эффект.

Хирургическое лечение пациентов с АНЦА-СВ

Экспертами ACR/VF был рассмотрен ряд вопросов хирургического лечения. Так, в период ремиссии пациентам с АНЦА-СВ и терминальной стадией хронической болезни почек условно рекомендовано обследование для определения возможности выполнения трансплантации почки. Показано, что риск поражения трансплантата у пациентов с ГПА/МПА не выше, чем при других заболеваниях почек [25, 26]; вместе с тем, несомненно, необходим тщательный мониторинг пациентов для предотвращения рецидива васкулита.

В случаях формирования объемных образований оперативное вмешательство как лечебное мероприятие рекомендовано рассматривать при неотложной потребности в декомпрессии, например, при острой потере зрения из-за компрессии зрительного нерва, жизнеугрожающих состояниях.

При перфорации носовой перегородки и/или седловидной деформации носа в период стойкой ремиссии ГПА может быть выполнено хирургическое лечение

специалистом-отоларингологом, имеющим опыт лечения пациентов с ГПА [27, 28].

Прочее

Данный раздел посвящен вопросам, которые не могли быть отнесены к основным положениям. Опираясь на результаты метаанализа, в котором показано, что повышение титра АНЦА может считаться умеренно информативным маркером активности васкулита, но не является надежным предиктором обострения АНЦА-СВ [29], с очень низким уровнем доказательности не рекомендовано назначение иммуносупрессивной терапии на основании выявления положительного титра АНЦА. Терапия должна основываться на клинических симптомах в сочетании с результатами обследования (например, с результатами других лабораторных и инструментальных исследований, а также биопсии).

С уровнем доказательности от очень низкого до низкого пациентам с ГПА/МПА, получающим РТМ, для поддержания ремиссии рекомендовано плановое повторное введение РТМ вместо определения сроков повторной инфузии РТМ в зависимости от титра АНЦА и количества CD¹⁹⁺-В-клеток в циркуляции.

Это положение основано частично на экспертном мнении и на данных РКИ, в котором продемонстрированы сходные результаты лечения в группах, получавших поддерживающее лечение РТМ в условиях мониторинга количества CD¹⁹⁺-В-лимфоцитов и титра АНЦА или в плановом режиме. Следует отметить небольшой размер выборки в данном исследовании и широкие доверительные интервалы [30].

Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии потенциально-го конфликта интересов, требующего раскрытия, в данной статье.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и иных взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(8):1366-1383. doi: 10.1002/art.41773
2. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Toumelin PL; French Vasculitis Study Group (FVSG). The Five-Factor Score revisited: Assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(1):19-27. doi: 10.1097/MD.0b013e318205a4c6
3. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al.; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363(3):221-232. doi: 10.1056/NEJMoa0909905
4. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al.; European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363(3):211-220. doi: 10.1056/NEJMoa0909169
5. Kahn JE, Grandpeix-Guyodo C, Marroun I, Catherinot E, Mellot F, Roufosse F, et al. Sustained response to mepolizumab in refractory Churg – Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(1):267-270. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.014
6. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med*. 2017;376(20):1921-1932. doi: 10.1056/NEJMoa1702079
7. Menditto VG, Rossetti G, Olivari D, Angeletti A, Rocchi M, Gabrielli A, et al. Rituximab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A systematic review of observational studies. *Rheumatol*. 2021;60:1640-1650. doi: 10.1093/rheumatology/keab046
8. Akiyama M, Kaneko Y, Takeuchi T. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A systematic literature review. *Autoimmun Rev*. 2021;20:102737. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102737
9. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2020;382:622-631. doi: 10.1056/NEJMoa1803537
10. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2180-2188. doi: 10.1681/ASN.2007010090
11. Walsh M, Casian A, Flossmann O, Westman K, Höglund P, Pusey C, et al.; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. *Kidney Int*. 2013;84(2):397-402. doi: 10.1038/ki.2013.131
12. Teixeira V, Mohammad AJ, Jones RB, Smith R, Jayne D. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *RMD Open*. 2019;5(1):e000905. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000905
13. Crickx E, Machelart I, Lazaro E, Kahn JE, Cohen-Aubart F, Martin T, et al. Intravenous immunoglobulin as an immunomodulating agent in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: A French nationwide study of ninety-two patients. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:702-712. doi: 10.1002/art.39472
14. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2461-2469. doi: 10.1002/art.21142
15. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371:1771-1780. doi: 10.1056/NEJMoa1404231
16. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruyard M, Ducroix JP, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2008;359:2790-2803. doi: 10.1056/NEJMoa0802311
17. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304:2381-2388. doi: 10.1001/jama.2010.1658
18. Puéchal X, Pagnoux C, Baron G, Quémeneur T, Néel A, Agard C, et al. Adding azathioprine to remission-induction glucocorticoids for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

- (Churg – Strauss), microscopic polyangiitis, or polyarteritis nodosa without poor prognosis factors: A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:2175-2186. doi: 10.1002/art.40205
19. Metzler C, Miehle N, Manger K, Iking-Konert C, de Groot K, Hellmich B, et al. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:1087-1091. doi: 10.1093/rheumatology/kem029
 20. Kado R, Sanders G, McCune WJ. Diagnostic and therapeutic considerations in patients with hypogammaglobulinemia after rituximab therapy (review). *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29:228-233. doi: 10.1097/BOR.0000000000000377
 21. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371:1198-1207. doi: 10.1056/NEJMoa1403290
 22. Joshi L, Tanna A, McAdoo SP, Medjeral-Thomas N, Taylor SR, Sandhu G, et al. Long-term outcomes of rituximab therapy in ocular granulomatosis with polyangiitis: Impact on localized and non-localized disease. *Ophthalmology.* 2015;122:1262-1268. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.01.016
 23. Durel CA, Hot A, Trefond L, Aumaitre O, Pugnet G, Samson M, et al. Orbital mass in ANCA-associated vasculitides: Data on clinical, biological, radiological and histological presentation, therapeutic management, and outcome from 59 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58:1565-1573. doi: 10.1093/rheumatology/kez071
 24. Girard C, Charles P, Terrier B, Bussonne G, Cohen P, Pagnoux C, et al. Tracheobronchial stenoses in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): A report on 26 cases. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:e1088. doi: 10.1097/MD.0000000000001088
 25. Sagmeister MS, Grigorescu M, Schönermarck U. Kidney transplantation in ANCA-associated vasculitis. *J Nephrol.* 2019;32:919-926. doi: 10.1007/s40620-019-00642-x
 26. Geetha D, Eirin A, True K, Valentina Irazabal M, Specks U, Seo P, et al. Renal transplantation in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A multicenter experience. *Transplantation.* 2011;91:1370-1375. doi: 10.1097/TP.0b013e31821ab9aa
 27. Sachse F, Stoll W. Nasal surgery in patients with systemic disorders. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2010;9:Doc02. doi: 10.3205/cto000066
 28. Congdon D, Sherris DA, Specks U, McDonald T. Long-term follow-up of repair of external nasal deformities in patients with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope.* 2002;112:731-737. doi: 10.1097/00005537-200204000-00025
 29. Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, Lavalley M, Merkel PA. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis – A meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(1):100-109. doi: 10.1093/rheumatology/ker280
 30. Charles P, Terrier B, Perrodeau É, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: Results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis.* 2018;77:1143-1149. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212878

Бекетова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2641-9785>

Попов И.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6373-332X>

Бабак В.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8020-2494>

Динамика клинических проявлений и концентрации цитокинов у больных ревматоидным артритом на фоне терапии тофацитинибом

Н.А. Лапкина¹, А.А. Баранов¹, Н.Е. Абайтова¹, Н.Ю. Левшин¹, А.С. Авдеева², Е.А. Леонтьева¹, А.С. Артюхов³, Е.Л. Насонов^{2,4}

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России 150000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, 5
²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1
⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹Yaroslavl State Medical University 150000, Russian Federation, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1

Цель исследования — изучить динамику клинико-лабораторных показателей воспалительной активности заболевания и цитокинов у больных ревматоидным артритом (РА) на фоне лечения тофацитинибом (ТОФА).

Материал и методы. Обследовано 10 больных с достоверным диагнозом РА: возраст пациентов составил 51,0 (48,0; 62,0) год, длительность заболевания — 7,0 (3,0; 20,0) лет. Все пациенты имели высокую активность заболевания: оценка по индексу DAS28 — 5,88 (5,53; 5,94) балла; по CDAI — 33,0 (29,0; 36,0) балла; по SDAI — 33,72 (30,75; 36,85) балла. Всем пациентам назначено лечение ТОФА в дозе 5 мг 2 раза в день на фоне терапии метотрексатом, нестероидными противовоспалительными препаратами и глюкокортикоидами. Наблюдение проводилось до лечения и через 3 и 6 месяцев терапии. Сывороточный уровень 15 цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 1β, ИЛ-4, ИЛ-6, фактор некроза опухоли (ФНО) α, интерферон (ИНФ) γ, ИЛ-10, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-22, ИЛ-23, ИЛ-25, ИЛ-31, ИЛ-33, sCD40L) исследовали с помощью мультиплексной технологии xMAP.

Результаты. Через 3 и 6 месяцев терапии ТОФА наблюдалось статистически значимое снижение значений индексов DAS28 (соответственно 4,55 (3,47; 5,16) и 3,92 (3,80; 4,60) балла), CDAI (16,5 (11,0; 23,0) и 18,0 (15,0; 19,0) балла) и SDAI (16,6 (11,23; 23,06) и 18,07 (15,06; 19,10) балла), а также СОЭ (19,0 (11,0; 26,0) и 7,0 (4,0; 18,0) мм/ч) и СРБ (0,56 (0,50; 1,99) и 0,71 (0,51; 1,1) мг/л). Уровень ИЛ-6 снижался через 3 и 6 месяцев терапии ($p < 0,05$). Концентрация ИНФ-γ статистически значимо снижалась через 3 месяца ($p < 0,05$), но в дальнейшем оставались неизменной. Концентрации ИЛ-25 и ИЛ-31 снижались через 3 месяца ($p < 0,05$), а к 6-му месяцу лечения отмечалось их увеличение, не достигающее, однако, исходных величин.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют об эффективности ТОФА при РА, а также создают предпосылки для дальнейшего изучения патогенетических механизмов цитокин-зависимого воспаления при этом заболевании.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ТОФА, цитокины, активность заболевания, мультиплексный анализ
Для цитирования: Лапкина НА, Баранов АА, Абайтова НЕ, Левшин НЮ, Авдеева АС, Леонтьева ЕА, Артюхов АС, Насонов ЕЛ. Динамика клинических проявлений и концентрации цитокинов у больных ревматоидным артритом на фоне терапии тофацитинибом. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):693–699.

DYNAMICS OF CLINICAL MANIFESTATIONS AND CYTOKINE CONCENTRATIONS IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS ON TOFACITINIB THERAPY

Natalia A. Lapkina¹, Andrey A. Baranov¹, Natalia E. Abaytova¹, Nikolay Yu. Levshin¹, Anastasia S. Avdeyeva², Elena A. Leontyeva¹, Alexander S. Artyukhov³, Evgeny L. Nasonov^{2,4}

Objective — to study the dynamics of clinical and laboratory parameters of inflammatory activity of the disease and cytokines in rheumatoid arthritis (RA) patients on a background of tofacitinib (TOFA) treatment.

Material and methods. Ten patients with a reliable diagnosis of RA have been examined: patients' age was 51.0 (48.0; 62.0) years, duration of disease was 7.0 (3.0; 20.0) years. All patients had high disease activity: DAS28 — 5.88 (5.53; 5.94), CDAI — 33.0 (29.0; 36.0), SDAI — 33.72 (30.75; 36.85). All patients were treated with TOFA at a dose of 5 mg 2 times a day on a background of methotrexate therapy, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and glucocorticoids. Observations were performed before treatment and after 3 and 6 months of therapy. Serum levels of 15 cytokines (IL-1β, IL-4, IL-6, TNF-α, INF-γ, IL-10, IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-23, IL-25, IL-31, IL-33, sCD40L) were examined using multiplex xMAP technology.

After 3 and 6 months of TOFA therapy, there was a significant decrease in DAS28 of 4.55 (3.47; 5.16) and 3.92 (3.80; 4.60); CDAI — 16.5 (11.0; 23.0) and 18.0 (15.0; 19.0); SDAI — 16.6 (11.23; 23.06) and 18.07 (15.06; 19.10); ESR — 19.0 (11.0; 26.0) and 7.0 (4.0; 18.0); CRP — 0.56 (0.50; 1.99) and 0.71 (0.51; 1.1) respectively. IL-6 levels decreased after 3 and 6 months of therapy ($p < 0.05$). The concentration of INF-γ significantly decreased after 3 months ($p < 0.05$), but remained unchanged thereafter. Concentrations of IL-25 and IL-31 decreased after 3 months ($p < 0.05$), and by the 6th month of treatment there was an increase, however, not reaching the initial values.

Conclusion. The results of the study show the efficacy of TOFA in RA and create prerequisites for further study of the cytokine-dependent mechanisms of inflammation in this disease.

Key words: rheumatoid arthritis, TOFA, cytokines, disease activity, multiplex analysis

For citation: Lapkina NA, Baranov AA, Abaytova NE, Levshin NYu, Avdeyeva AS, Leontyeva EA, Artyukhov AS, Nasonov EL. Dynamics of clinical manifestations and cytokine concentrations in rheumatoid arthritis patients on tofacitinib therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):693–699 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-693-699

И.М. 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:

Лапкина Наталья Александровна, lnaal@rambler.ru

Contacts:

Natalia Lapkina, lnaal@rambler.ru

Поступила 11.10.2021

Принята 25.10.2021

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое иммуновоспалительное (аутоиммунное) заболевание неизвестной этиологии, проявляющееся хроническим эрозивным артритом, системным поражением внутренних органов, широким спектром коморбидных заболеваний, ранней инвалидизацией и сокращением продолжительности жизни пациентов [1, 2]. В основе патогенеза РА лежит сложное взаимодействие генетических и приобретенных дефектов нормальной иммунорегуляции, приводящих к дисбалансу продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [3]. Современные принципы ведения больных РА заключаются в быстром достижении и поддержании ремиссии или низкой активности заболевания. Терапия первой линии включает применение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), а при их неэффективности – назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и «таргетных» синтетических БПВП (тсБПВП) [4, 5].

Первым тсБПВП, включенным в международные [5, 6] и российские [7] клинические рекомендации по лечению РА, стал ингибитор JAK (Janus kinase) Тофацитиниб (ТОФА) [8, 9], клиническая эффективность и механизмы действия которого детально рассмотрены в серии обзоров [10–13]. В настоящее время за рубежом и в Российской Федерации накоплен достаточный положительный опыт применения ТОФА в терапии РА не только при проведении рандомизированных клинических исследований, но и в реальной клинической практике [11, 14–17]. Однако данные, касающиеся динамики иммунологи-

ческих биомаркеров на фоне лечения ТОФА пациентов с РА, немногочисленны [18, 19].

Цель исследования – изучить динамику клинико-лабораторных показателей воспалительной активности заболевания и цитокинов у больных ревматоидным артритом на фоне лечения тофацитинибом.

Материал и методы

В исследование включено 10 больных с достоверным диагнозом РА по критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism) 2010 года (табл. 1) [20].

Большинство пациентов – это женщины среднего возраста с длительным течением заболевания, серопозитивные по IgM ревматоидного фактора (РФ) и/или антителам к циклическим цитруллинированным белкам (АЦЦП), с развернутой рентгенологической стадией и высокой активностью заболевания. Всем включенным в исследование пациентам была назначена терапия ТОФА в дозе 5 мг 2 раза в день.

Результаты лечения оценивали по динамике клинических и лабораторных показателей, включая число болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС), общую оценку состояния здоровья больным (ОСЗБ) и врачом (ОСЗВ) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), значения индексов DAS28 (Disease Activity Score-28), SDAI (Simple Disease Activity Index) и CDAI (Clinical Disease Activity Index),

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ревматоидным артритом

Признаки	Значение
Пол (м/ж), n	3/7
Возраст (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	51,0 [48,0; 62,0]
Длительность заболевания (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	7,0 [3,0;20,0]
Рентгенологическая стадия (I/II/III/IV), n	1/4/5/0
ФК (I/II/III/IV), n	1/6/3/0
DAS28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,88 [5,53; 5,94]
CDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	33,0 [29,0; 36,0]
SDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	33,72 [30,75; 36,85]
HAQ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,50 [1,25; 1,62]
RAPID3, Ме [25-й; 75-й перцентили]	15,80 [13,0; 20,50]
СОЭ (мм/ч), Ме [25-й; 75-й перцентили]	22,5 [20,0; 30,0]
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	12,7 [6,54; 17,5]
РФ-позитивные, n	6
АЦЦП-позитивные, n	5
Предшествующая терапия, n	
· метотрексат	6
· лефлуномид	2
· глюкокортикоиды	8
· инфликсимаб	2

Примечание: ФК – функциональный класс; DAS-28 – Disease Activity Score-28; CDAI – Clinical Disease Activity Index; SDAI – Simple Disease Activity Index; HAQ – Health Assessment Questionnaire – Disability Index; RAPID3 – Routine Assessment of Patient Index Data 3; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

оценку по HAQ (Health Assessment Questionnaire) и RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3), концентрацию С-реактивного белка (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), показатели РФ и АЦЦП. Для оценки эффективности использовали критерии EULAR [1]. Наблюдение проводилось до лечения и через 3 и 6 месяцев терапии.

Концентрацию СРБ в сыворотке крови измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BNProSpec (Siemens, Германия), IgM РФ – иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе Sapphire-400 (Hitose Electronic System, Япония). Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов (ОМНИКС, Россия). Сывороточный уровень 15 цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, фактор некроза опухоли (ФНО) α , интерферон (ИНФ) γ , ИЛ-10, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-22, ИЛ-23, ИЛ-25, ИЛ-31, ИЛ-33, sCD40L) исследовали с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-PlexGM 200 System (BIO-RAD, США). Контрольную группу составили 20 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными.

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

Результаты

На фоне терапии ТОФА наблюдалась положительная динамика клинических показателей, характеризующих выраженность поражения суставов (табл. 2).

Таблица 2. Динамика клинических индексов у больных ревматоидным артритом на фоне терапии ТОФА, Me [25-й; 75-й перцентили]

Признаки	Исходный уровень	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
ЧБС	11,0 [10,0; 14,0]	8,0 [4,0; 11,0]*	6,0 [5,0; 8,0]*
ЧПС	10,0 [9,0; 12,0]	8,0 [4,0; 10,0]*	5,0 [5,0; 6,0]*
ОСЗБ, ВАШ (0–10 см)	5,5 [5,0; 6,0]	4,0 [3,0; 5,0]*	4,0 [2,0; 4,0]*
ОСЗВ, ВАШ (0–10 см)	5,5 [5,0; 6,0]	4,0 [3,0; 4,0]*	3,0 [3,0; 4,0]*
Боль, ВАШ (0–10 см)	6,25 [4,5; 8,0]	4,25 [2,5; 5,0]*	3,5 [2,0; 4,0]*
DAS28	5,88 [5,53; 5,94]	4,55 [3,47; 5,16]**	3,92 [3,80; 4,60]**
CDAI	33,0 [29,0; 36,0]	16,5 [11,0; 23,0]**	18,0 [15,0; 19,0]**
SDAI	33,72 [30,75; 36,85]	16,6 [11,23; 23,06]**	18,07 [15,06; 19,10]**
Ремиссия (DAS28 < 2,6), n	0	0	1
Низкая активность (DAS28 \leq 3,2), n	0	2	1
Умеренная активность (3,2 < DAS28 \leq 5,1), n	0	5	5
Высокая активность (DAS28 > 5,1), n	10	3	1
HAQ	1,50 [1,25; 1,62]	1,25 [0,62; 1,50]*	0,81 [0,75; 1,37]*
RAPID3	15,80 [13,0; 20,50]	8,85 [5,70; 13,70]**	9,0 [5,30; 10,80]**

Примечание: ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; ОСЗБ – оценка состояния здоровья больным; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; ОСЗВ – общая оценка состояния здоровья врачом; DAS28 – Disease Activity Score-28; CDAI – Clinical Disease Activity Index; SDAI – Simple Disease Activity Index; HAQ – Health Assessment Questionnaire; RAPID3 – Routine Assessment of Patient Index Data 3; * – $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем; ** – различия по сравнению с исходным уровнем статистически значимы при $p < 0,01$

Так, если в начале терапии ЧБС составляло 11,0 (10,0; 14,0), а ЧПС – 10,0 (9,0; 12,0), то через 3 месяца терапии эти значения уменьшились практически на 25% – до 8,0 (4,0; 11,0) и 8,0 (4,0; 10,0) соответственно ($p < 0,05$), а к 6-му месяцу – на 50%, до 6,0 (5,0; 8,0) и 5,0 (5,0; 6,0) соответственно ($p < 0,05$). Статистически значимо снижались показатели ОСЗБ и выраженности болей (по ВАШ) через 3 и 6 месяцев лечения ($p < 0,05$). Через 3 месяца терапии ТОФА наблюдалось снижение индексов воспалительной активности РА (DAS28, CDAI и SDAI) по сравнению с исходным визитом, которое сохранялось в течение всего периода наблюдения ($p < 0,01$). Выявлено статистически значимое улучшение функционального состояния больных по опросникам HAQ и RAPID3 через 3 и 6 месяцев терапии. Достижение минимального клинически значимого улучшения (Δ HAQ $\geq 0,22$), было достигнуто у 7 пациентов через 3 месяца терапии и сохранялось в течение всего периода наблюдения. «Функциональная ремиссия» (HAQ $\leq 0,5$) не была достигнута ни у одного больного за весь период исследования. Хороший эффект по индексу DAS28 через 3 месяца терапии ТОФА наблюдался у 2 больных, умеренный – у 5, отсутствие эффекта отмечено у 3 пациентов. К 6-му месяцу терапии хороший эффект получен у 2 больных, умеренный – у 6, отсутствие эффекта наблюдалось у 1 пациента.

Обнаружено статистически значимое снижение лабораторных маркеров воспаления (СОЭ и СРБ) через 3 и 6 месяцев лечения (табл. 3).

Кроме того, через 6 месяцев терапии наблюдалось статистически значимое снижение концентрации IgM РФ по сравнению с исходным ($p < 0,05$). Отмечена тенденция к снижению средних значений концентрации АЦЦП через 6 месяцев терапии ($p > 0,05$). Ни у одного пациента не было сероконверсии по IgM РФ или АЦЦП. Не выявлено статистически значимого влияния ТОФА на показатели липидного спектра крови (общий холестерин (ХС), триглицериды, ХС липопротеинов высокой (ЛПВН) и низкой плотности (ЛПНП)), число эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, уровень гемоглобина, уровни аспаратаминотрансфераза (АСТ) и аланинаминотрансфераза (АЛТ). Одна пациентка выбыла из исследования

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей больных ревматоидным артритом на фоне терапии ТОФА

Признаки	Исходный уровень	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
СОЭ (мм/ч), Ме [25-й; 75-й перцентили]	22,5 [20,0; 30,0]	19,0 [11,0; 26,0]*	7,0 [4,0; 18,0]*
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	12,7 [6,54; 17,5]	0,56 [0,50; 1,99]*	0,71 [0,51; 1,1]*
IgM РФ (МЕ/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	69,5 [8,0; 138,0]		50,0 [6,0; 67,0]*
АЦЦП (Ед/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	10,18 [3,06; 76,10]		5,06 [4,82; 135,69]
Лейкоциты (10 ⁹ /л), М±m	8,87±2,59	7,78±2,44	6,88±2,68
Гемоглобин (г/л), М±m	129,0±17,36	126,8±24,56	128,1±22,26
MCV (фл), М±m	87,0±6,23	86,6±6,33	88,23±7,62
МСН (пг), М±m	28,65±2,53	28,3±2,84	29,08±2,88
Тромбоциты (10 ⁹ /л), М±m	276,6±61,58	276,7±70,54	244,8±55,04*
АСТ (ед./л), М±m	17,59±3,83	21,64±4,74*	25,25±7,90*
АЛТ (ед./л), М±m	20,36±6,59	17,17±5,72	27,28±9,51
Общий холестерин (ммоль/л), М±m	5,9±2,06		6,38±2,33
Триглицериды (ммоль/л), М±m	1,55±0,91		1,57±0,74
ХС ЛПНП (ммоль/л), М±m	3,04±1,04		3,20±1,14
ХС ЛПВП (ммоль/л), М±m	1,51±0,42		1,59±0,32
Креатинин (ммоль/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,08 [0,08; 0,09]	0,08 [0,08; 0,09]	0,08 [0,08; 0,09]

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическим цитруллинированным белкам; MCV – средний объем эритроцита; МСН – среднее содержание гемоглобина в эритроците; АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ХС – холестерин; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; * – различия по сравнению с исходным уровнем статистически значимы при $p < 0,05$

Таблица 4. Концентрация цитокинов в сыворотке крови больных ревматоидным артритом и здоровых доноров, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатели (пг/мл)	Больные РА (n=10)	Здоровые доноры (n=20)	p
ИЛ-1β	0,07 [0,03; 0,13]	0,31 [0,04; 1,64]*	$p < 0,05$
ИЛ-4	4,28 [3,32; 10,42]	3,56 [0,01; 24,41]	$p > 0,05$
ИЛ-6	3,43 [2,44; 11,02]*	1,08 [0,27; 1,92]	$p < 0,05$
ФНО-α	1,35 [0,68; 2,41]	8,89 [2,35; 15,84]*	$p < 0,01$
ИНФ-γ	2,05 [1,48; 3,19]	0,69 [0,01; 3,33]	$p > 0,05$
ИЛ-10	2,96 [1,20; 5,56]*	0,01 [0,01; 2,41]	$p < 0,01$
ИЛ-17A	1,57 [0,42; 2,17]*	0,58 [0,01; 1,29]	$p < 0,05$
ИЛ-17F	2,49 [1,25; 12,38]	4,02 [1,46; 7,31]	$p > 0,05$
ИЛ-21	4,74 [1,19; 49,36]*	0,01 [0,01; 0,49]	$p < 0,01$
ИЛ-22	2,76 [0,63; 4,10]	34,0 [3,47; 45,62]*	$p < 0,01$
ИЛ-23	13,54 [7,34; 46,27]	8,79 [0,01; 56,44]	$p > 0,05$
ИЛ-25	1,11 [0,32; 2,18]	0,68 [0,11; 1,93]	$p > 0,05$
ИЛ-31	6,95 [3,85; 17,72]	6,10 [2,87; 8,62]	$p > 0,05$
ИЛ-33	13,66 [8,72; 38,48]*	0,52 [0,17; 0,78]	$p < 0,001$
sCD40L	72,77 [8,90; 201,18]	110,81 [83,58; 122,55]	$p > 0,05$

Примечание: РА – ревматоидный артрит; ИЛ – интерлейкин; ФНО – фактор некроза опухоли; ИНФ – интерферон; * – различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$

через 3 месяца лечения в связи со снижением уровня гемоглобина до 78 г/л на фоне исходно низкого уровня (98 г/л); у другого больного через 2 месяца терапии отмечалось транзиторное повышение АСТ на 20 ед./л от исходно нормального уровня данного показателя, что не потребовало отмены препарата. Серьезных нежелательных явлений не было зарегистрировано ни у одного из 10 пациентов.

В таблице 4 представлены результаты исследования цитокинов при РА.

У больных отмечался статистически значимо более высокий, чем у доноров, уровень цитокинов ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17A, ИЛ-21 и ИЛ-33 ($p < 0,05$). Концентрации ИНФ-γ и ИЛ-23 также были выше у пациентов с РА, чем у доноров, но различия не были статистически значимыми ($p > 0,05$). При сравнительном анализе больных РА в зависимости от наличия или отсутствия IgM РФ/АЦЦП не отмечено

статистически значимых различий в концентрации цитокинов в сравниваемых группах ($p > 0,05$). Корреляционный анализ продемонстрировал положительную взаимосвязь показателей клинико-лабораторной активности РА с уровнем отдельных цитокинов: DAS28 коррелировал с ИЛ-23 ($r=0,75$; $p < 0,05$) и ИЛ-25 ($r=0,64$; $p < 0,05$); CDAI – с ИЛ-17F ($r=0,65$; $p < 0,05$), ИЛ-23 ($r=0,63$; $p < 0,05$) и ИЛ-33 ($r=0,72$; $p < 0,05$); SDAI – с ИЛ-4 ($r=0,71$; $p < 0,05$), ФНО-α ($r=0,64$; $p < 0,05$) и ИЛ-33 ($r=0,66$; $p < 0,05$); концентрация СРБ – с ИЛ-6 ($r=0,66$; $p < 0,05$).

При исследовании динамики уровня цитокинов на фоне применения ТОФА выявлены определенные закономерности (табл. 5).

Только уровень ИЛ-6 имел постоянный и статистически значимый тренд к снижению как через 3, так и через 6 месяцев терапии ($p < 0,05$). Это отмечено и в отношении ФНО-α, но без статистически

Таблица 5. Динамика концентрации цитокинов в сыворотке крови больных ревматоидным артритом на фоне терапии ТОФА, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатели (пг/мл)	Исходный уровень	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
ИЛ-1 β	0,07 [0,03; 0,13]	0,05 [0,03; 0,08]	0,08 [0,06; 0,11]
ИЛ-4	4,28 [3,32; 10,42]	3,96 [2,49; 13,25]	7,03 [3,69; 13,46]
ИЛ-6	3,43 [2,44; 11,02]	2,28 [1,62; 3,85]*	1,55 [1,33; 2,07]*
ФНО- α	1,35 [0,68; 2,41]	1,11 [0,68; 1,76]	0,95 [0,49; 1,57]
ИНФ- γ	2,05 [1,48; 3,19]	0,99 [0,49; 2,05]*	0,99 [0,49; 2,62]*
ИЛ-10	2,96 [1,20; 2,56]	2,10 [1,50; 3,04]	2,41 [1,80; 3,99]
ИЛ-17A	1,57 [0,42; 2,17]	1,20 [0,71; 1,72]	1,27 [0,85; 1,27]
ИЛ-17F	2,49 [1,25; 12,38]	1,56 [0,0; 3,30]	2,49 [1,87; 5,97]
ИЛ-21	4,74 [1,19; 49,36]	2,07 [0,0; 5,93]	4,75 [4,75; 10,46]
ИЛ-22	2,76 [0,63; 4,10]	1,18 [0,94; 2,21]	2,21 [0,32; 3,94]
ИЛ-23	13,54 [7,34; 46,27]	10,26 [4,41; 19,74]	13,90 [8,80; 20,46]
ИЛ-25	1,11 [0,32; 2,18]	0,31 [0,0; 1,25]*	0,42 [0,21; 1,4]*
ИЛ-31	6,95 [3,85; 17,72]	3,00 [1,50; 3,85]*	5,09 [3,85; 6,33]*
ИЛ-33	13,66 [8,72; 38,48]	8,10 [3,90; 22,37]	14,07 [9,96; 26,09]
sCD40L	72,77 [8,90; 201,18]	15,31 [4,29; 34,80]	40,17 [26,53; 68,55]

Примечание: РА – ревматоидный артрит; ИЛ – интерлейкин; ФНО – фактор некроза опухоли; ИНФ – интерферон; * – различия по сравнению с исходным уровнем статистически значимы при $p < 0,05$

значимых различий между сравниваемыми параметрами ($p > 0,05$). Концентрация ИНФ- γ статистически значимо снижалась через 3 месяца ($p < 0,05$), но в дальнейшем оставалась неизменной. Концентрации ИЛ-25 и ИЛ-31 статистически значимо снижались через 3 месяца ($p < 0,05$), а к 6-му месяцу лечения отмечалось их увеличение, не достигающее, однако, исходных величин. Подобная закономерность, не носящая статистически значимых различий, имела место для ряда цитокинов – ИЛ-10, ИЛ-17A, ИЛ-22 и sCD40L.

Обсуждение

Результаты настоящего наблюдения согласуются с ранее полученными данными о том, что применение ТОФА у пациентов с высокой активностью РА, резистентных к стандартному лечению БПВП и глюкокортикоидами, приводит к статистически значимому снижению клинико-лабораторных показателей активности заболевания: уменьшению ЧБС, ЧПС, уменьшению выраженности суставной боли, ОСЗБ, а также лабораторных показателей воспалительной активности (СОЭ, СРБ) [10–17]. Полагают, что от дисбаланса между группами цитокинов на разных стадиях течения заболевания зависит выраженность воспаления и динамика клинических симптомов заболевания. Повышение концентрации провоспалительных цитокинов коррелирует с активностью воспаления, тяжестью заболевания и неблагоприятным прогнозом в отношении прогрессирования деструкции суставов [21–26] как при раннем, так и при развернутом РА [27]. Все пациенты, включенные в настоящее исследование, имели развернутую стадию заболевания с длительностью болезни от 3,0 до 20,0 лет. Отмечена гиперпродукция ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17A, ИЛ-21, ИЛ-23 и ИЛ-33. Кроме того, были выявлены статистически значимые положительные взаимосвязи клинических индексов активности DAS28-СОЭ, SDAI, CDAI, а также ЧБС и ЧПС с показателями концентрации цитокинов.

Напомним, что противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты ТОФА (других ингибиторов JAK)

на молекулярном уровне связаны с подавлением сигнального пути, включающего рецепторы цитокинов (рецепторы типа I и типа II), JAK (JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2 – tyrosine kinase 2) внутриклеточных факторов транскрипции STAT (signal transducer and activator of transcription), который регулирует синтез более 50 цитокинов, интерферонов, факторов роста [8, 9]. В опытах *in vitro* было показано, что ТОФА ингибирует сигнализацию JAK-1/JAK3 цитокинов (ИЛ-15, ИЛ-21), JAK1/JAK2/TYK2 цитокинов (ИЛ-3, гранулоцитарно-макрофагальный и гранулоцитарный колониестимулирующие факторы), JAK1/JAK2 цитокинов (ИЛ-6, ИНФ- γ) и JAK1/TYK2 цитокинов (ИЛ-10, ИНФ- α) [28, 29]. По нашим данным, применение ТОФА у больных РА сопровождалось снижением концентрации ряда цитокинов. Так, кроме ИЛ-6, концентрация которого статистически значимо уменьшалась через 3 и 6 месяцев терапии, тенденция к снижению отмечена и для ФНО- α . Уровни ИЛ-25 и ИЛ-31 статистически значимо снижались через 3 месяца ($p < 0,05$), но к 6-му месяцу терапии отмечалось их увеличение, не достигающее, однако, исходных величин. В литературе имеются лишь отдельные исследования динамики цитокинов на фоне терапии ТОФА. Так, К. Migita и соавт. [18] изучали динамику сывороточного амилоидного белка и ИЛ-6 у 14 пациентов с РА. Отмечено статистически значимое снижение концентрации ИЛ-6 и сывороточного амилоидного белка. Наиболее значимое снижение последнего наблюдалось при комбинированной терапии метотрексатом и ТОФА. Динамика уровня ИЛ-6 была минимальной у больных, не достаточно ответивших на терапию ТОФА, или у пациентов с изначально нормальной концентрацией данного цитокина. При этом уровень растворимых рецепторов ИЛ-6 в сыворотке крови не изменялся через 4 недели при назначении ТОФА. Y. Li и соавт. [19] изучали влияние ТОФА на динамику концентрации ИНФ- γ , ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-35 и ФНО- α у 32 больных. Эффективность терапии (6 месяцев) отмечена у 25 пациентов. Начиная с 4-й недели и до 6 месяцев было отмечено статистически значимое снижение воспалительной активности, сывороточного уровня ИНФ- γ , ИЛ-6, ИЛ-17 и ФНО- α наряду с повышением концентрации ИЛ-35.

Уровни IgM РФ и АЦП статистически значимо снизились через 8 и 12 недель соответственно. Эффективность терапии ассоциировалась с увеличением базальных уровней СРБ, СОЭ, ИНФ- γ , ИЛ-6, ИЛ-17 и ФНО- α и низким уровнем ИЛ-35.

В целом результаты нашего исследования не только свидетельствуют об эффективности ТОФА при РА, но и создают предпосылки для дальнейшего изучения патогенетических механизмов цитокин-зависимого воспаления при этом заболевании.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ. Ревматоидный артрит. *Ревматология. Российские клинические рекомендации*. М.:ГЭОТАР-Медиа;2020:17-57. [Nasonov EL, Karateev DE. Rheumatoid arthritis. *Rheumatology. Russian Clinical Guidelines*. Moscow:GEOTAR-Media;2020:17-57 (In Russ.)].
- Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1
- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205-2219. doi: 10.1056/NEJMra1004965
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al.; T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: Recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631-637. doi: 10.1136/ard.2009.123919
- Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685-699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
- Fraenkel L, Bathon JM, England BR, StClair EW, Arayssi T, Garandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(7):1108-1123. doi: 10.1002/art.41752
- Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2017. [Nasonov EL (ed.). *Rheumatology. Russian Clinical Guidelines*. Moscow:GEOTAR-Media;2017 (In Russ.)].
- Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(12):843-862. doi: 10.1038/nrd.2017.201
- Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибиторы Янус-киназы при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: Новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(1):8-16. [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: New opportunities and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16
- Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: Тофацитиниб. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):209-221. [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: Tofacitinib. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):209-221 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-209-221
- 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):62-79 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-62-79
- Nash P, Kerschbaumer A, Dörner T, Dougados M, Fleischmann RM, Geissler K, et al. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: A consensus statement. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):71-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218398
- Dhillon S. Tofacitinib: A review in rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2017;77(18):1987-2001. doi: 10.1007/s40265-017-0835-9
- Авдеева АС, Мисиюк АС, Сатыбалдыев АМ, Лукина ГВ, Сороцкая ВН, Жилиев ЕВ, и др. Анализ результатов терапии тофацитинибом в реальной клинической практике (по данным Общероссийского регистра больных артритом ОРЕЛ). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):262-267. [Avdeeva AS, Misiyuk AS, Satybaldyev AM, Lukina GV, Sorotskaya VN, Zhilyaev EV, et al. Analysis of the results of tofacitinib therapy in real clinical practice according to the all-Russian arthritis registry (OREL). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):262-267 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-262-267
- Каратеев ДЕ, Абдулганиева ДИ, Бабаева АР, Баранов АА, Евстигнеева ЛП, Иванова ОН, и др. Влияние тофацитиниба на показатели функции и качества жизни у больных ревматоидным артритом, резистентных к синтетическим и биологическим базисным противовоспалительным препаратам, в реальной клинической практике (результаты многоцентрового наблюдательного исследования). *Современная ревматология*. 2017;11(1):12-18. [Karateev DE, Abdulganieva DE, Babaeva AR, Baranov AA, Evstigneeva LP, Ivanova ON, et al. The effect of tofacitinib on function and quality of life indicators in patients with rheumatoid arthritis resistant to synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs in real clinical practice: Results of a multicenter observational study. *Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(1):12-18 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-1-12-18
- Лучихина ЕЛ, Каратеев ДЕ, Демидова НВ, Мисиюк АС, Александрова ЕН, Новиков АА, и др. Эффективность и безопасность терапии тофацитинибом у больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: предварительные результаты открытого клинического исследования. *Современная ревматология*. 2016;10(2):17-23. [Luchikhina EL, Karateev DE, Demidova NV, Misiyuk AS, Aleksandrova EN, Novikov AA, et al. Efficacy and safety of Tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis resistant to conventional therapy: Preliminary results of an open-label clinical trial. *Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2):17-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-17-23
- Caporali R, Zavaglia D. Real-world experience with tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(3):485-495.
- Migita K, Izumi Y, Jiuchi Y, Kozuru H, Kawahara C, Izumi M, et al. Effects of Janus kinase inhibitor tofacitinib on circulating serum amyloid A and interleukin-6 during treatment for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2014;175(2):208-214. doi: 10.1111/cei.12234
- Li Y, Jie Y, Wang X, Lu J. Serum IL-35 is decreased in overweight patients with rheumatoid arthritis: Its correlation with Th1/Th2/

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.

- Th17-related cytokines. *BMC Immunol.* 2021;22(1):42. doi: 10.1186/s12865-021-00431-x
20. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-2581. doi: 10.1002/art.27584
 21. Новиков АА, Александрова ЕН, Герасимов АН, Каратеев ДЕ, Попкова ТВ, Лучихина ЕЛ, и др. Применение многопараметрического анализа лабораторных биомаркеров для оценки активности ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(6):591-595. [Novikov AA, Aleksandrova EN, Gerasimov AN, Karateev DE, Popkova TV, Luchikhina EL, et al. Use of multiparameter analysis of laboratory biomarkers to assess rheumatoid arthritis activity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(6):591-595 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-591-595
 22. Eastman PS, Manning WC, Qureshi F, Haney D, Cavet G, Alexander C, et al. Characterization of a multiplex, 12-biomarker test for rheumatoid arthritis. *J Pharm Biomed Anal.* 2012;70:415-424. doi: 10.1016/j.jpba.2012.06.003
 23. Centola M, Cavet G, Shen Y, Ramanujan S, Knowlton N, Swan KA, et al. Development of a multi-biomarker disease activity test for rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2013;8(4):e60635. doi: 10.1371/journal.pone.0060635
 24. Laborde CM, Castro-Santos P, Díaz-Peña R. Contribution of multiplex immunoassays to rheumatoid arthritis management: From biomarker discovery to personalized medicine. *J Pers Med.* 2020;10(4):202. doi: 10.3390/jpm10040202
 25. Liu C, Chu D, Kalantar-Zadeh K, George J, Young HA, Liu G. Cytokines: From clinical significance to quantification. *Adv Sci (Weinh).* 2021;8(15):e2004433. doi: 10.1002/adv.202004433
 26. Burska A, Boissinot M, Ponchel F. Cytokines as biomarkers in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:545493. doi: 10.1155/2014/545493
 27. Ridgley LA, Anderson AE, Pratt AG. What are the dominant cytokines in early rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(2):207-214. doi: 10.1097/BOR.0000000000000470
 28. McInnes IB, Byers NL, Higgs RE, Lee J, Macias WL, Na S, et al. Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):183. doi: 10.1186/s13075-019-1964-1
 29. Dowty ME, Lin TH, Jesson MI, Hegen M, Martin DA, Katkade V, et al. Janus kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis demonstrate similar profiles of *in vitro* cytokine receptor inhibition. *Pharmacol Res Perspect.* 2019;7(6):e00537. doi: 10.1002/prp2.537

Лапкина Н.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2692-399X>

Баранов А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>

Абайтова Н.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8846-0401>

Левшин Н.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4846-4931>

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

Леонтьева Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7979-1313>

Артюхов А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7180-1778>

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

Композиционный состав тела у больных ревматоидным артритом мужского пола с учетом андрогенного статуса

А.А. Кондрашов, Н.А. Шостак

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1

Контакты: Кондрашов
Артем Александрович,
kaartem@gmail.com

Contacts:
Artem Kondrashov,
kaartem@gmail.com

Поступила 20.10.2021
Принята 25.10.2021

Цель исследования — оценить изменения композиционного состава тела и минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у больных ревматоидным артритом (РА) мужского пола с учетом андрогенного статуса.

Материал и методы. В одномоментное исследование включено 96 пациентов мужского пола с РА, медиана возраста — 59 [54; 64,75] лет. Группу контроля составили 30 практически здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту. Оценка андрогенного статуса включала определение уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), и общего тестостерона с последующим вычислением концентрации свободного тестостерона. Исследование композиционного состава тела и МПКТ проведено методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) на аппарате Stratos dR (DMS, Франция) с использованием дополнительной программы «Все тело». В зависимости от сочетания показателей МПКТ, содержания тощей и жировой масс определялись фенотипы состава тела. Исследование одобрено Этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие.

Результаты. МПКТ поясничного отдела позвоночника, шейки бедра и бедра в целом у больных РА была статистически значимо меньше, чем в контроле ($p < 0,05$). У 69 (71,9%) пациентов с РА выявлен остеопенический синдром, представленный в 60,4% случаев остеопенией и в 11,5% случаев — остеопорозом (ОП). Наблюдалась отрицательная корреляционная связь МПКТ поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости с уровнем ГСПГ, положительная — МПКТ с уровнем свободного тестостерона. Тошная масса при РА была статистически значимо меньше, чем в контроле. Низкая тошная масса обнаружена у 48,9% пациентов основной группы и не выявлена в контроле. Аппендикулярная тошная масса (АТМ) коррелировала с уровнем общего и свободного тестостерона. Содержание жировой ткани (%) по данным DXA у 63,3% больных соответствовало ожирению. Показатели состояния жировой ткани имели отрицательные корреляционные связи с ГСПГ, уровнем общего и свободного тестостерона. МПКТ различных отделов скелета положительно коррелировала с тошней массой туловища, а МПКТ шейки бедра и бедра в целом — с индексом массы тела (ИМТ). У 93,2% больных РА выявлено изменение композиционного состава тела. Наиболее частыми фенотипами являлись остеосаркопеническое ожирение (25%), остеопеническое ожирение (21,6%) и остеопеническая саркопения (14,8%).

Заключение. Течение РА у мужчин в 71,9% случаев ассоциируется с развитием остеопенического синдрома и уменьшением АТМ в 48,9% случаев до диагностических значений саркопии, что необходимо учитывать в разработке гендерного подхода к ведению и реабилитации больных РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, андрогенный статус, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, минеральная плотность костной ткани, композиционный состав тела, тошная масса, жировая масса

Для цитирования: Кондрашов АА, Шостак НА. Композиционный состав тела у больных ревматоидным артритом мужского пола с учетом андрогенного статуса. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):700–707

COMPOSITION OF THE BODY IN MALE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS WITH ACCOUNT OF ANDROGENIC STATUS

Artem A. Kondrashov, Nadezhda A. Shostak

Aim. To evaluate alterations in body composition and bone mineral density (BMD) in male patients with rheumatoid arthritis (RA) taking into account their androgen status.

Materials and methods. The single-stage study included 96 male RA patients. The mean age of patients was 59 [54; 64.75] years. The control group included 30 healthy men of comparable age. The androgen status assessment was based on sex hormone binding globulin (SHBG), total and free testosterone levels determination. Body composition and BMD measurements were performed using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) on the Stratos dR device (DMS, France) with the program “Whole Body”. Depending on the combination of BMD, lean- and fat-mass parameters, phenotypes of body composition were determined. The study was approved by Pirogov Russian National Research Medical University Local Ethics Committee. All patients signed informed consent.

Results. Generally, lumbar spine, femoral neck and total hip BMD in RA patients was significantly less than in the control group ($p < 0.05$). In 69 (71.9%) patients with RA osteopenic syndrome was detected. It was represented by osteopenia and osteoporosis (OP) in 60.4% and 11.5% of cases respectively. The spine and femoral neck BMD correlated negatively with SHBG level, and positive correlation was detected between BMD and free testosterone level. The RA patients had significantly less lean mass than the control group. Low lean mass was found in 48.9% of patients in the main group and was not detected in the control group. Appendicular lean mass (ALM) correlated positively with total and free testosterone levels. According to DXA data, the adipose tissue content (%) corresponded to obesity in 63.3% of patients. Adipose tissue indicators correlated negatively with SHBG, total and free testosterone levels. The BMD of various skeleton parts correlated positively with trunk lean mass, and the femoral neck and total hip BMD had positive relationships with body mass index (BMI). Body composition alterations were revealed in 93.2% of RA patients. The most common phenotypes were osteosarcopenic obesity (25%), osteopenic obesity (21.6%) and osteopenic sarcopenia (14.8%).

Conclusion. Our study shows that RA course in men is associated with the development of osteopenic syndrome in 71.9% of cases and ALM decrease to diagnostic values of sarcopenia in 48.9% of cases. This fact should be considered in the development of a gender approach to RA patients management and rehabilitation.

Key words: rheumatoid arthritis, androgenic status, dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), bone mineral density (BMD), body composition, lean mass, fat mass

For citation: Kondrashov AA, Shostak NA. Composition of the body in male patients with rheumatoid arthritis with account of androgenic status. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):700–707 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-700-707

Введение

Клиническая картина ревматоидного артрита (РА), помимо хронического эрозивного поражения суставов, характеризуется развитием широкого спектра внесуставных проявлений и осложнений, во многом определяющих качество жизни больных, прогноз и исход заболевания [1].

Потеря костной массы у пациентов с РА хорошо документирована и является частым сопутствующим заболеванием, а остеопоротические переломы занимают одно из первых мест среди причин смертности и инвалидности [2, 3]. Частота остеопороза (ОП) у больных РА мужского пола, по данным разных авторов, сопоставима с распространенностью ОП у женщин с РА и составляет 21–23% [4–6]. В то же время в общей популяции низкотравматические переломы развиваются у мужчин на 4 года раньше, чем у женщин, а смертность в течение первого года после перелома значительно выше (37,1% у мужчин и 26,4% у женщин) [7].

Изменения композиционного состава тела у больных РА характеризуются снижением тощей (мышечной) и увеличением жировой массы [8, 9], что ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и более значительной инвалидизацией [10, 11]. Частота снижения мышечной массы до уровня саркопении у пациентов с РА варьирует от 17,1 до 60% в зависимости от обследуемой популяции, использованных методик оценки и диагностических критериев [12]. Так как тощая масса оказывает на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) большее влияние, чем жировая (независимо от пола), это подтверждает концепцию, согласно которой физическая активность является важным компонентом предотвращения потерь костной массы и развития ОП [13, 14].

Постепенное снижение уровня тестостерона у мужчин (возрастной андрогенный дефицит) ассоциируется со снижением МПКТ и изменением композиционного состава тела с уменьшением тощей массы и мышечной силы, а также с увеличением содержания жировой массы [15].

Цель данного исследования – оценить изменения композиционного состава тела и минеральной плотности костной ткани у больных ревматоидным артритом мужского пола в возрасте старше 50 лет с учетом андрогенного статуса.

Материалы и методы

В одномоментное исследование включено 96 мужчин в возрасте 50–70 лет с ранее установленным диагнозом РА, соответствующим критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European League against Rheumatism) 2010 г., длительностью заболевания более 1 года, не получавших ранее генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Критерием невключения являлись наличие тяжелых сопутствующих заболеваний или длительный прием лекарственных препаратов (за исключением глюкокортикоидов (ГК)),

которые могли оказать негативное влияние на костный метаболизм. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (протокол № 113 от 12.12.2011). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1. Большинство из них были позитивны по ревматоидному фактору (78,1%) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) (63,1%), имели умеренную или высокую активность заболевания (38,5 и 45,8% соответственно), эрозивный артрит по данным рентгенографии суставов кистей и стоп (64,6%), у 47,9% больных выявлены внесуставные проявления. Медиана длительности заболевания составила 59 [54; 64,75] месяцев. Все пациенты получали синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП).

Контрольную группу составили 30 практически здоровых мужчин соответствующего возраста – 61,0 [56,75; 64,50] год ($p=0,142$).

Всем пациентам было проведено стандартное клинико-лабораторное обследование, включающее измерение антропометрических показателей, физикальный осмотр, оценку суставного статуса. Степень функциональных нарушений оценивалась с использованием опросника оценки здоровья (HAQ, Health Assessment Questionnaire).

Лабораторная оценка андрогенного статуса выполнена у 59 пациентов с РА и включала определение глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), и общего тестостерона в сыворотке крови с последующим вычислением уровня свободного тестостерона с использованием электронного калькулятора (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>). Забор крови проводился натощак в утренние часы (до 9:00). Анализ выполнялся иммунохимическим методом на автоматическом хемилуминесцентном анализаторе ARCHITECT i2000 SR (Abbott, США).

Изучение минеральной плотности костной ткани и композиционного состава тела проводилось с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) с использованием программы «Все тело» на аппарате Stratos dR (DMS, Франция). МПКТ стандартных областей исследования – поясничный отдел позвоночника (L_{1-4}) и проксимальный отдел бедра (шейка бедра, общий показатель бедра) – оценивалась в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 1994) для диагностики ОП у мужчин старше 50 лет по абсолютным значениям ($г/м^2$) и по T-критерию. Значения T-критерия $\geq -0,9$ стандартных отклонений (SD, standard deviation) расценивались как нормальные, от $-1,0$ SD до $-2,4$ SD – как остеопения, $\leq -2,5$ SD – как ОП.

При изучении композиционного состава оценивались тощая (мышечная) и жировая масса верхних и нижних конечностей, туловища и всего тела. Дополнительно рассчитывалась аппендикулярная тощая (АТМ) и жировая (АЖМ) масса как сумма соответствующих масс верхних и нижних конечностей (в кг). Снижение мышечной массы оценивалось по индексу АТМ (ИАТМ, $кг/м^2$; отношение

Таблица 1. Клиническая характеристика мужчин с ревматоидным артритом (n=96)

Параметры	Значения	
	Me [Q1; Q3]	n (%)
Возраст, лет	59 [54; 64,75]	-
Рост, см	175,5 [172; 180]	-
Рост в возрасте 25 лет, см	177 [173; 181]	-
Масса тела, кг	79,0 [73,0; 90,0]	-
Индекс массы тела, кг/м ²	25,93 [23,96; 29,4]	-
Окружность талии/окружность бедер	0,96 [0,92; 1,06]	-
Курение в настоящий момент	-	56 (61,5)
Индекс курильщика, пачка-лет	25,0 [17,75; 33,75]	-
Продолжительность РА, мес.	59,5 [25,25; 89,5]	-
Число болезненных суставов	9 [5; 12]	-
Число припухших суставов	3 [1; 7]	-
Число пациентов с внесуставными проявления РА	-	46 (47,9)
Клиническая стадия		
– развернутая	-	81 (84,4)
– поздняя	-	15 (15,6)
РФ-позитивные	-	75 (78,1)
АЦЦП-позитивные	-	41 из 65 (63,1)
СОЭ (по Вестергрену), мм/ч	24 [13,25; 33]	-
СРБ, мг/л	13,2 [6,28; 19,4]	-
DAS28-СОЭ	4,94 [4,14; 5,79]	-
Активность заболевания по DAS28-СОЭ		
– ремиссия	-	2 (2,1)
– низкая	-	13 (13,6)
– умеренная	-	37 (38,5)
– высокая	-	44 (45,8)
Рентгенологическая стадия		
– неэрозивный РА	-	34 (35,4)
– I	-	1 (1)
– IIa	-	33 (34,4)
– эрозивный РА	-	62 (64,6)
– IIb	-	11 (11,5)
– III	-	39 (40,6)
– IV	-	12 (12,5)
Прием ГК	-	43 (44,8)
Длительность терапии ГК, мес.	22 [10; 40]	-
Доза ГК на момент включения в пересчете на преднизолон, мг/сут.	5 [5; 7,5]	-
HAQ	1,125 [0,53; 1,7]	-

Примечание: РА – ревматоидный артрит; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ГК – глюкокортикоиды; HAQ – Опросник оценки здоровья (Health Assessment Questionnaire)

АТМ к квадрату роста человека в м). В соответствии с критериями Европейской рабочей группы по изучению саркопении (EWGSOP2, Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People, 2018) нижней границей нормы ИАТМ считали 7,0 кг/м² [16].

Фенотипы композиционного состава тела определялись при сопоставлении показателей МПКТ, жировой и тощей (мышечной) масс.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ SPSS Statistics 26 (Microsoft Corp., США). Так как большинство полученных результатов имело неправильное распределение, использовались методы непараметрического анализа. Количественные переменные описывались числом пациентов, медианой (Me), 25-м и 75-м процентилями (Me [Q1; Q3]). Сравнение двух групп

по количественному признаку выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Спирмана. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Оценка андрогенного статуса

Оценка андрогенного статуса показала статистически значимые различия уровня ГСПГ между пациентами основной группы и здоровыми мужчинами (табл. 2). 29 (49,2%) из 59 обследованных больных РА имели уровень ГСПГ, превышающий верхнюю границу нормы (60 нмоль/л). Уровень ГСПГ не зависел от продолжительности РА,

Таблица 2. Показатели андрогенного статуса у больных ревматоидным артритом и мужчин контрольной группы, Me [Q1; Q3]

Показатель	Больные РА (n=59)	Контрольная группа (n=30)	p
ГСПГ, нмоль/л	57,9 [50; 76,1]	38,1 [29,85; 40,7]	<0,001
Тестостерон общий, нмоль/л	14,94 [13,04; 20,49]	18,6 [14,81; 20,4]	0,154
Тестостерон свободный, пмоль/л	227 [193; 293]	375 [272; 440]	<0,001

Примечание: РА – ревматоидный артрит; ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны

Таблица 3. МПКТ различной локализации у больных ревматоидным артритом и мужчин контрольной группы, Me [Q1; Q3]

Показатели	РА (n=96)	Контрольная группа (n=30)	p
L₁₋₄			
МПКТ, г/см ²	0,942 [0,839; 1,078]	1,128 [1,009; 1,241]	<0,001
T-критерий, SD	-1,2 [-1,9; -0,2]	0,5 [-0,9; 0,95]	<0,001
Шейка бедра			
МПКТ, г/см ²	0,821 [0,736; 0,952]	1,023 [0,988; 1,056]	<0,001
T-критерий, SD	-1,3 [-1,9; -0,5]	0,0 [-0,3; 0,7]	<0,001
Бедро			
МПКТ, г/см ²	1,002 [0,918; 1,098]	1,124 [1,107; 1,225]	<0,001
T-критерий, SD	-0,6 [-1,2; -0,1]	0,05 [-0,1; -0,7]	<0,001

Примечание: РА – ревматоидный артрит; МПКТ – минеральная плотность костной ткани; SD – стандартное отклонение (standard deviation)

Таблица 4. Взаимосвязь МПКТ различной локализации и лабораторных показателей андрогенного статуса у больных ревматоидным артритом

МПКТ	ГСПГ	Общий тестостерон	Свободный тестостерон
L ₁₋₄	r=-0,339; p=0,002*	r=0,214; p=0,056	r=0,365; p=0,001*
Шейка бедра	r=-0,558; p=0,0001*	r=0,046; p=0,682	r=0,316; p=0,004*
Бедро	r=-0,490; p=0,0001*	r=-0,01; p=0,931	r=0,206; p=0,067

Примечание: МПКТ – минеральная плотность костной ткани; ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны; * – p<0,05

активности заболевания по DAS28, а также от длительности приема и кумулятивной дозы ГК. Однако отмечалась слабая положительная корреляционная связь ГСПГ с концентрацией С-реактивного белка (СРБ) (r=0,312; p=0,016) и отрицательная – с суточной дозой ГК (r=-0,431; p=0,036).

Статистически значимых различий содержания общего тестостерона между мужчинами с РА и без РА не наблюдалось, хотя в основной группе несколько чаще выявлялось его снижение менее 15 нмоль/л (p=0,059).

При определении уровня свободного тестостерона его снижение при РА выявлялось статистически значимо чаще, чем в контроле. У 29 (49,2%) больных РА уровень свободного тестостерона был ниже 225 пмоль/л, тогда как в контрольной группе такое снижение наблюдалось только в двух случаях.

Оценка МПКТ

При РА МПКТ во всех отделах исследования была статистически значимо ниже, чем в контроле (табл. 3) с максимальным ее снижением в области шейки бедра (0,821 [0,736; 0,952] г/см²). На основании оценки T-критерия остеопенический синдром верифицирован у 69 (71,9%) мужчин с РА: в 60,4% случаев снижение МПКТ по T-критерию соответствовало остеопении, в 11,5% – ОП. Нормальные значения МПКТ во всех трех отделах исследования имели 27 (28,1%) мужчин с РА.

У 6 больных снижение МПКТ до уровня ОП выявлено в поясничном отделе позвоночника, у 3 – в шейке бедра, у 2 пациентов оно отмечалось в двух областях. 27 (46,6%) из 58 больных РА со снижением МПКТ до остеопении принимали ГК и имели T-критерий ≤ -1,5 SD. Прием ГК

в большей степени оказывал влияние на снижение МПКТ в поясничном отделе позвоночника и в бедре; статистически значимых различий МПКТ шейки бедра в зависимости от приема ГК не наблюдалось.

У мужчин контрольной группы остеопенический синдром выявлен в 20% случаев и представлен только остеопенией.

При анализе значений МПКТ и T-критериев различных отделов скелета в зависимости от длительности РА, наличия внесуставных проявлений, рентгенологической стадии и степени активности заболевания корреляционные связи не обнаружены. Пациенты позитивные по АЦЦП имели статистически значимое снижение МПКТ поясничного отдела позвоночника (p<0,001) и тенденцию к ее снижению в шейке бедра и бедре в целом. При сопоставлении результатов ДХА у серопозитивных и серонегативных больных статистически значимые различия не обнаружены. Корреляционных связей между показателями МПКТ и функциональным статусом по опроснику HAQ не выявлено.

Среди 59 мужчин с РА, которым выполнено лабораторное определение андрогенного статуса, 10 имели ОП, 40 – остеопению и у 9 МПКТ соответствовала норме. Значимое снижение уровня общего тестостерона (менее 12 нмоль/л) и/или свободного тестостерона (менее 225 пмоль/л) было выявлено у 6 (60%) пациентов с ОП, у 20 (50%) с остеопенией и только у 3 (30%) больных РА с нормальной МПКТ.

При проведении корреляционного анализа выявлены статистически значимые связи МПКТ различных локализаций с лабораторными показателями андрогенного статуса (табл. 4).

Оценка композиционного состава тела

Результаты исследования композиционного состава тела представлены в таблице 5.

У пациентов с РА общая тощая масса (кг) была статистически значимо меньше, чем у здоровых мужчин. Низкая мышечная масса по ИАТМ выявлена у 43 (48,9%) пациентов основной группы, а по абсолютному значению АТМ (менее 20 кг) – только у 27 (30,7%).

У больных РА отмечены статистически значимые отрицательные корреляционные связи общей тощей массы (кг) и АТМ с уровнем СРБ ($r=-0,302$ и $r=-0,322$) и СОЭ ($r=-0,361$ и $r=-0,36$ соответственно; $p<0,05$ во всех случаях). У пациентов с умеренной и высокой активностью РА содержание общей тощей массы (кг), тощей массы нижних конечностей и туловища было статистически значимо меньше, чем у пациентов, находящихся в ремиссии или имеющих низкую активность заболевания ($p=0,007$, $p=0,049$ и $p=0,008$ соответственно). Отмечалась отрицательная корреляция НАК с ИАТМ ($r=-0,253$; $p=0,018$) и тощей массой верхних конечностей ($r=-0,295$; $p=0,005$).

При РА на фоне лечения ГК независимо от их суточной и кумулятивной дозы процентное содержание общей тощей массы и тощей массы верхних конечностей было статистически значимо ниже, чем у пациентов, не получавших гормональную терапию (медианы – 63,01% [59,07; 68,37] против 67,8% [63,3; 71,97] ($p=0,019$); 25,66 кг [23,05; 28,38] против 26,46 кг [25,08; 30,67] ($p=0,032$) соответственно).

При изучении связи между показателями андрогенного статуса и состоянием тощей массы отмечались позитивные корреляции АТМ с уровнем общего ($r=0,288$; $p=0,037$) и свободного тестостерона ($r=0,388$; $p=0,013$), а также тощей массы нижних конечностей с уровнем свободного тестостерона ($r=0,275$; $p=0,047$).

У 56 (63,6%) мужчин основной группы было выявлено повышение общего процентного содержания жировой массы до уровня ожирения, тогда как ИМТ ≥ 30 кг/м², соответствующий ожирению, отмечался у 19 (21,6%) из 88 пациентов.

ИМТ, общее содержание жировой массы (в % и кг) и индекс жировой массы статистически значимо не различались у пациентов в зависимости от активности заболевания и рентгенологической стадии. Эти показатели не коррелировали с уровнем СРБ, СОЭ и функциональным статусом по НАК.

У больных РА на фоне гормональной терапии процентное содержание жировой массы и жировой массы верхних конечностей независимо от суточной и кумулятивных доз ГК было статистически значимо выше, чем у пациентов с РА без такого лечения (медианы – 33,83% [28,52; 37,9] и 28,99% [24,61; 33,6] ($p=0,02$); 3,26 кг [2,77; 4,03] и 2,69 кг [2,06; 3,71] ($p=0,02$) соответственно).

У больных РА наблюдались статистически значимые отрицательные корреляции содержания общей жировой массы (кг) с уровнем ГСПГ ($r=-0,68$; $p<0,001$) и общего тестостерона ($r=-0,506$; $p<0,001$). ИМТ также имел отрицательные корреляции с концентрацией ГСПГ ($r=-0,507$; $p<0,001$), общего ($r=-0,512$; $p<0,001$) и свободного тестостерона ($r=-0,298$; $p=0,022$).

Сопоставление показателей композиционного состава тела и МПКТ

В таблице 6 представлены статистически значимые корреляционные связи основных показателей композиционного состава тела и МПКТ различных локализаций. Важно отметить, что при наличии статистически значимых ассоциаций МПКТ и некоторых показателей композиционного состава тела сила связи между ними была низкой ($r<0,5$).

МПКТ шейки бедра положительно коррелировала с ИМТ и абсолютными значениями тощей массы конечностей и туловища, что позволяет думать о протективной роли этих факторов. Связи МПКТ с состоянием жировой массы не выявлено.

При сопоставлении тощей и жировой массы с МПКТ были определены фенотипы композиционного состава тела, представленные в таблице 7. Наиболее

Таблица 5. Композиционный состав тела у больных ревматоидным артритом и мужчин контрольной группы, Ме [Q1; Q3]

Показатели	Больные РА (n=88)	Контрольная группа (n=29)	p
Общая костная масса, кг	2,24 [2,02; 2,5]	2,4 [2,27; 2,77]	0,011
Общая тощая масса, кг	48,32 [45,43; 54,54]	54,58 [46,69; 57,16]	0,047
Общая тощая масса, %	64,95 [61,3; 71,38]	64,73 [59,54; 69,1]	0,677
Тощая масса туловища, кг	26,1 [24,22; 29,17]	25,61 [24,17; 29,89]	0,907
Тощая масса верхних конечностей, кг	6,16 [5,32; 7,07]	6,83 [6,14; 8,23]	0,007
Тощая масса нижних конечностей, кг	16,37 [15,05; 18,31]	17,35 [16,3; 19,64]	0,017
АТМ, кг	22,42 [20,68; 24,88]	23,99 [22,36; 27,27]	0,003
ИАТМ, кг/м ²	7,21 [6,69; 7,85]	7,91 [7,60; 8,53]	0,000
Общая жировая масса, кг	23,09 [16,93; 29,55]	28,03 [19,94; 32,27]	0,162
Общая жировая масса, %	31,8 [24,8; 35,9]	31,9 [27,5; 37,6]	0,74

Примечание: РА – ревматоидный артрит; АТМ – аппендикулярная тощая масса; ИАТМ – индекс аппендикулярной тощей массы

Таблица 6. Взаимосвязь МПКТ различных локализаций и показателей композиционного состава тела у мужчин с ревматоидным артритом

Показатель	МПКТ		
	L ₁₋₄	шейка бедра	бедро в целом
ИМТ	–	$r=0,256$; $p=0,012$	$r=0,265$; $p=0,009$
Общая тощая масса	$r=0,234$; $p=0,029$	$r=0,310$; $p=0,003$	–
Тощая масса туловища	$r=0,343$; $p=0,001$	$r=0,384$; $p<0,001$	$r=0,241$; $p=0,023$
Тощая масса нижних конечностей	–	$r=0,232$; $p=0,03$	–

Примечание: ИМТ – индекс массы тела

распространенным фенотипом было остеосаркопеническое ожирение, выявленное у 22 (25%) больных и характеризующееся изменением всех компонентов композиционного состава тела.

Обсуждение

В настоящей работе установлено, что мужчины с РА имели статистически значимо более низкие денситометрические показатели состояния костной ткани во всех стандартных отделах исследования в сравнении со здоровыми мужчинами. Схожие данные были получены в работах Т.А. Раскиной и соавт., В. Hauser и соавт. [17, 18]. В то же время S.M. Kweon и соавт. [5] у мужчин с РА наблюдали снижение МПКТ по сравнению с группой контроля только по общему показателю бедра при отсутствии статистически значимых различий в других отделах.

Остеопенический синдром выявлен у 69 (71,9%) больных основной группы, среди которых преобладали пациенты с остеопенией (60,4%). Частота ОП у наших больных составила 11,5%, что было в 2 раза ниже, чем в исследовании G. Haugeberg и соавт., S.M. Kweon и соавт., J.M. Nolla и соавт. [4, 5, 6], но выше, чем по данным M.C. Lodder и соавт. [19], наблюдавшим ОП поясничного отдела позвоночника и шейки бедра в 8% и 3,5% случаев соответственно. Интересными представляются данные E.A. Nafez и соавт. [20], которые выявили в обследованной когорте мужчин с РА одинаковую частоту ОП и остеопении (40%).

Наши пациенты с РА имели статистически значимо более высокую концентрацию ГСПГ, чем мужчины без РА, что согласуется с данными Z. Qu и соавт. [21] и позволяет обсуждать патогенетическую роль данного белка в развитии РА. Однако предыдущие исследования демонстрируют противоречивые результаты: L. Migone и соавт. [22] выявили у больных РА значительно более низкие уровни ГСПГ по сравнению с группой контроля, а V. Tengstrand и соавт. [23] показали, что различий по уровням ГСПГ между пациентами с РА и мужчинами без РА нет. M. Navarro и соавт. [24] отмечают, что более низкие концентрации ГСПГ у больных РА ассоциируются с терапией ГК, что также согласуется с нашими данными. L. Stafford и соавт. [25] при обследовании 50 мужчин с РА (средний возраст – 67 лет; средняя продолжительность заболевания – 20 лет) выявили снижение концентрации тестостерона в 46% случаев, но дефицит андрогенов не ассоциировался со снижением МПКТ и переломами. Авторы предположили, что снижение концентрации тестостерона обусловлено наличием системного воспаления. Также было отмечено, что снижение уровня тестостерона у мужчин с РА происходит уже на ранних этапах развития заболевания, но поддержание низкой активности на протяжении двух лет сопровождается повышением его концентрации [26].

J.T. Giles и соавт. [27], C. Book и соавт. [28] отмечают, что течение РА у мужчин сопровождается снижением как общей тощей массы, так и АТМ, что подтверждается и нашими данными. J.F. Vaker и соавт. [29] показали, что снижение тощей массы у мужчин с РА более значимо, чем у больных РА женского пола.

ИАТМ менее 7 кг/м² выявлен нами у 48,9% больных, что несколько выше, чем по данным некоторых авторов, которые оценивали наличие саркопении в смешанных группах [30]. Однако A. Ngeuleu и соавт. [31]

Таблица 7. Фенотипы композиционного состава тела больных ревматоидным артритом (n=88)

Фенотипы композиционного состава тела	n (%)
Остеосаркопеническое ожирение	22 (25%)
Остеопеническое ожирение	19 (21,6%)
Остеопеническая саркопения	13 (14,8%)
Ожирение	9 (10,2%)
Остеопения/остеопороз	8 (9,1%)
Саркопеническое ожирение	6 (6,8%)
Нормальный фенотип	6 (6,8%)
Саркопения/пресаркопения	5 (5,7%)

у 9 (56,25%) из 16 включенных в исследование мужчин с РА диагностировали саркопению.

Настоящая работа показала, что снижение концентрации андрогенов оказывает негативный эффект на скелетную мускулатуру. Отмечалась положительная корреляция между АТМ и содержанием в сыворотке крови общего и свободного тестостерона у больных РА.

Содержание жировой массы у наших больных не отличалось от соответствующих показателей в группе контроля. По данным A.C. Elkan и соавт. [32], которые изучали композиционный состав тела в смешанной когорте больных РА (19 мужчин и 61 женщина), увеличение общей жировой массы не зависело от гендерной принадлежности. Мы наблюдали статистически значимую отрицательную корреляционную связь уровня общего тестостерона с общей жировой массой и ИМТ, что согласуется с общепопуляционными данными [33].

Известно, что вес и ИМТ коррелируют с МПКТ различных локализаций, а ожирение в значительной мере снижает риск ОП у мужчин [34]. Однако M.A. Paniagua и соавт. [35] показали, что у пожилых мужчин с избыточным весом и ожирением ОП и остеопения встречаются чаще.

Мы наблюдали корреляцию ИМТ с МПКТ шейки бедра и бедра в целом. G. Haugeberg и соавт. [36] обнаружили корреляцию МПКТ любой локализации с весом пациента

Некоторые из возможных фенотипов композиционного состава тела были выявлены J.T. Giles и соавт. [27] при обследовании 72 мужчин с РА: саркопения отмечалась в 33,3%, избыточный вес (overfat) – в 56,9%, саркопеническое ожирение – в 15,3% случаев. У наших пациентов наиболее частыми фенотипами были остеосаркопеническое ожирение (25%), остеопеническое ожирение (21,6%) и остеопеническая саркопения (14,8%), а наиболее редко встречались саркопеническое ожирение (6,8%) и нормальный фенотип (6,8%).

Заключение

Течение РА у мужчин в 71,9% случаев ассоциируется с наличием остеопенического синдрома и изменениями композиционного состава тела с уменьшением АТМ в 48,9% случаев до диагностических значений саркопении, что необходимо учитывать при разработке гендерного подхода к ведению и реабилитации больных РА. Учитывая важное физиологическое значение свободного тестостерона в поддержании костного метаболизма и мышечной массы, еще предстоит оценить возможность использования заместительной терапии андрогенами у больных РА мужского пола.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Работа выполнена в рамках научной темы «Ревматоидный артрит у мужчин: комплексная клиничко-лабораторная и инструментальная оценка состояния костной ткани с учетом андрогенного статуса», утвержденной Ученым советом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. 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

- Conforti A, Di Cola I, Pavlych V, Ruscitti P, Berardicurti O, Ursini F, et al. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2021;20(2):102735. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102735
- Fardellone P, Salawati E, Le Monnier L, Goëb V. Bone loss, osteoporosis, and fractures in patients with rheumatoid arthritis: A review. *J Clin Med.* 2020;9(10):3361. doi: 10.3390/jcm9103361
- Kwon HY, Kim HH, Sung YK, Ha YC. Incidence and mortality of osteoporotic fracture in rheumatoid arthritis in South Korea using Nationwide claims data. *J Bone Metab.* 2019;26(2):97-104. doi: 10.11005/jbm.2019.26.2.97
- Haugeberg G, Ørstavik RE, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Clinical decision rules in rheumatoid arthritis: do they identify patients at high risk for osteoporosis? Testing clinical criteria in a population based cohort of patients with rheumatoid arthritis recruited from the Oslo Rheumatoid Arthritis Register. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(12):1085-1089. doi: 10.1136/ard.61.12.1085
- Kweon SM, Sohn DH, Park JH, Koh JH, Park EK, Lee HN, et al. Male patients with rheumatoid arthritis have an increased risk of osteoporosis: Frequency and risk factors. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(24):e11122. doi: 10.1097/MD.0000000000001122
- Nolla JM, Roig-Vilaseca D, Gomez-Vaquero C, Mateo L, Juanola X, Rodriguez-Moreno J, et al. Frequency of osteoporosis in 187 men with rheumatoid arthritis followed in a university hospital. *J Rheumatol.* 2006;33(8):1472-1475.
- Kannegaard PN, van der Mark S, Eiken P, Abrahamsen BO. Excess mortality in men compared with women following a hip fracture. National analysis of comedications, comorbidity and survival. *Age Ageing.* 2010;39(2):203-209. doi: 10.1093/ageing/afp221
- Engvall IL, Elkan AC, Tengstrand B, Cederholm T, Brisman K, Hafstrom I. Cachexia in rheumatoid arthritis is associated with inflammatory activity, physical disability, and low bioavailable insulin-like growth factor. *Scand J Rheumatol.* 2008;37(5):321-328. doi: 10.1080/03009740802055984
- Giles JT, Allison M, Blumenthal RS, Post W, Gelber AC, Petri M, et al. Abdominal adiposity in rheumatoid arthritis: Association with cardiometabolic risk factors and disease characteristics. *Arthritis Rheum.* 2010;62(11):3173-3182. doi: 10.1002/art.27629
- Escalante A, Haas RW, Del Rincón I. Paradoxical effect of body mass index on survival in rheumatoid arthritis: role of comorbidity and systemic inflammation. *Arch Intern Med.* 2005;165(14):1624-1629.
- Kramer HR, Fontaine KR, Bathon JM, Giles JT. Muscle density in rheumatoid arthritis: Associations with disease features and functional outcomes. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2438-2450. doi: 10.1002/art.34464
- Letarouilly JG, Flipo RM, Cortet B, Tournadre A, Paccou J. Body composition in patients with rheumatoid arthritis: A narrative literature review. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021;13:1759720X211015006. doi: 10.1177/1759720X211015006
- Ho-Pham LT, Nguyen UD, Nguyen TV. Association between lean mass, fat mass, and bone mineral density: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(1):30-38. doi: 10.1210/jc.2014-v99i12-30a
- Lee K. Soft tissue composition and the risk of low bone mineral density: The Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV-3), 2009. *Calcif Tissue Int.* 2012;90(3):186-192. doi: 10.1007/s00223-012-9573-x
- Miller KK. Androgen deficiency: effects on body composition. *Pituitary.* 2009;12(2):116-124. doi: 10.1007/s11102-008-0121-7
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al.; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169
- Раскина ТА, Летаева МВ. Минеральная плотность костной ткани у мужчин при различных клинических вариантах ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология.* 2011;49(2):21-24. [Raskina TA, Letaeva MV. Bone mineral density in males with different clinical types of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2011;49(2):21-24 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-598
- Hauser B, Riches PL, Wilson JF, Horne AE, Ralston SH. Prevalence and clinical prediction of osteoporosis in a contemporary cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(10):1759-1766. doi: 10.1093/rheumatology/keu162
- Lodder MC, de Jong Z, Kostense PJ, Molenaar ET, Staal K, Voskuyl AE, et al. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: Relation between disease severity and low bone mineral density. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(12):1576-1580. doi: 10.1136/ard.2003.016253
- Hafez EA, Mansour HE, Hamza SH, Mofah SG, Younes TB, Ismail MA. Bone mineral density changes in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2011;4:87-94. doi: 10.4137/CMAMD.S7773
- Qu Z, Huang J, Yang F, Hong J, Wang W, Yan S. Sex hormone-binding globulin and arthritis: A Mendelian randomization study. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):118. doi: 10.1186/s13075-020-02202-2
- Mirone L, Altomonte L, D'Agostino P, Zoli A, Barini A, Magaro M. A study of serum androgen and cortisol levels in female patients with rheumatoid arthritis. Correlation with disease activity. *Clin Rheumatol.* 1996;15(1):15-19. doi: 10.1007/BF02231678
- Tengstrand B, Carlström K, Hafström I. Bioavailable testosterone in men with rheumatoid arthritis—high frequency of hypogonadism. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41(3):285-289. doi: 10.1093/rheumatology/41.3.285
- Navarro MA, Nolla JM, Machuca MI, González A, Mateo L, Bonnin RM, et al. Salivary testosterone in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1998;25(6):1059-1062.
- Stafford L, Bleasel J, Giles A, Handelsman D. Androgen deficiency and bone mineral density in men with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2000;27(12):2786-2790.
- Tengstrand B, Carlström K, Hafström I. Gonadal hormones in men with rheumatoid arthritis—from onset through 2 years. *J Rheumatol.* 2009;36(5):887-889. doi: 10.3899/jrheum.080558
- Giles JT, Ling SM, Ferrucci L, Bartlett SJ, Andersen RE, Towns M, et al. Abnormal body composition phenotypes in older rheumatoid arthritis patients: Association with disease characteristics and pharmacotherapies. *Arthritis Rheum.* 2008;59(6):807-815. doi: 10.1002/art.23719
- Book C, Karlsson MK, Nilsson JÅ, Akesson K, Jacobsson LT. Changes in body composition after 2 years with rheumatoid

- arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2011;40(2):95-100. doi: 10.3109/03009742.2010.507215
29. Baker JF, Long J, Ibrahim S, Leonard MB, Katz P. Are men at greater risk of lean mass deficits in rheumatoid arthritis? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(1):112-119. doi: 10.1002/acr.22396
 30. Tada M, Yamada Y, Mandai K, Hidaka N. Matrix metalloproteinase 3 is associated with sarcopenia in rheumatoid arthritis—results from the CHIKARA study. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(11):1962-1969. doi: 10.1111/1756-185X.13335
 31. Ngeuleu A, Allali F, Medrare L, Madhi A, Rkain H, Hajjaj-Hassouni N. Sarcopenia in rheumatoid arthritis: Prevalence, influence of disease activity and associated factors. *Rheumatol Int*. 2017;37(6):1015-1020. doi: 10.1007/s00296-017-3665-x
 32. Elkan AC, Engvall IL, Tengstrand B, Cederholm T, Hafström I. Malnutrition in women with rheumatoid arthritis is not revealed by clinical anthropometrical measurements or nutritional evaluation tools. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62(10):1239-1247. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602845
 33. Mouser JG, Loprinzi PD, Loenneke JP. The association between physiologic testosterone levels, lean mass, and fat mass in a nationally representative sample of men in the United States. *Steroids*. 2016;115:62-66. doi: 10.1016/j.steroids.2016.08.009
 34. Salamat MR, Salamat AH, Abedi I, Janghorbani M. Relationship between weight, body mass index, and bone mineral density in men referred for dual-energy X-ray absorptiometry scan in Isfahan, Iran. *J Osteoporos*. 2013;2013:205963. doi: 10.1155/2013/205963
 35. Paniagua MA, Malphurs JE, Samos LF. BMI and low bone mass in an elderly male nursing home population. *Clin Interv Aging*. 2006;1(3):283. doi: 10.2147/ciia.2006.1.3.283
 36. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Reduced bone mineral density in male rheumatoid arthritis patients: frequencies and associations with demographic and disease variables in ninety-four patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis Register. *Arthritis Rheum*. 2000;43(12):2776-2784. doi: 10.1002/1529-0131(200012)43:12<2776::AID-ANR18>3.0.CO;2-N

Кондрашов А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9152-3234>

Шостак Н.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>

Влияние терапии на субклинический атеросклероз сонных артерий у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфатов кальция и остеоартритом (пилотное исследование)

М.С. Елисеев, О.В. Желябина, М.Н. Чикина, Е.И. Маркелова, И.Г. Кириллова,
Ю.О. Корсакова, А.А. Кобрисева

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

Northern State Medical University
163069, Russian Federation, Arkhangelsk, Troitsky avenue, 51

Контакты: Елисеев Максим Сергеевич,
elismax@yandex.ru

Contacts: Maxim Eliseev,
elismax@yandex.ru

Поступила 22.09.2021
Принята 25.10.2021

Одним из факторов прогрессирования атеросклероза при болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) является эндотелиальная дисфункция, связанная с хроническим микрокристаллическим воспалением.

Цель исследования – оценка динамики развития атеросклероза на основании изменений толщины комплекса «интима – медиа» (ТКИМ) сонных артерий (СА) у пациентов с БДПК, длительно получающих противовоспалительную терапию (колхицин, метотрексат, гидроксихлорохин).

Материалы и методы. Включено по 26 пациентов старше 18 лет с БДПК и остеоартритом (ОА). Критерии исключения: возраст >65 лет; наличие сердечно-сосудистых заболеваний. Всем определяли липидный спектр крови, уровень С-реактивного белка (СРБ), антропометрические параметры, проводили ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) СА. Пациенты наблюдались не менее 6 месяцев. На 1-м визите оценивалась ТКИМ СА, далее пациентам с БДПК на усмотрение лечащего врача назначался метотрексат в дозе 15 мг/нед., гидроксихлорохин 200 мг 1 раз в сутки или колхицин 0,5 мг 2 раза в сутки. Они могли также принимать нестероидные противовоспалительные препараты при наличии болей. Всем пациентам рассчитан индекс SCORE.

Результаты. Исходные значения ТКИМ у пациентов с БДПК и ОА существенно не различались.

ТКИМ >0,9 мм выявлена у 11 из 22 (50%) пациентов с БДПК и у 8 из 19 (42%) пациентов с ОА ($p=0,39$).

За время наблюдения отмечалось уменьшение количества пациентов с БДПК, имеющих ТКИМ >0,9 мм, с 50 до 18%. При этом у 8 из них ТКИМ >0,9 мм сочеталась с уровнем СРБ >0,2 мг/л. У 14 из 22 (64%) пациентов с БДПК отмечалось уменьшение, у 2 (9%) – увеличение среднего значения ТКИМ; в 5 случаях оно не изменилось. У 7 из 11 пациентов с БДПК, исходно имевших ТКИМ >0,9 мм, после 6 мес. лечения она была меньше указанного значения, у 5 из них отмечалось снижение сыровоточного уровня СРБ <2 мг/л. У пациентов с БДПК уровень СРБ сыворотки статистически значимо снизился, у пациентов с ОА – не изменился. У 9 из 19 (47%) пациентов с ОА за время наблюдения отмечалось увеличение средних показателей ТКИМ, у остальных они не менялись. Снижение средних показателей ТКИМ отмечалось у 5 из 6 (83%) пациентов, получавших гидроксихлорохин, у 6 из 9 (67%) принимавших колхицин, и у 4 из 7 (57%) на фоне лечения метотрексатом.

Уменьшение начальных признаков атеросклероза, отмечавшееся по данным УЗДГ сонных артерий у пациентов с БДПК, получавших колхицин, метотрексат и гидроксихлорохин, может быть обусловлено влиянием этих препаратов на хроническое воспаление.

Ключевые слова: атеросклероз, сердечно-сосудистая смертность, толщина комплекса «интима – медиа», противовоспалительная терапия, колхицин, метотрексат, гидроксихлорохин

Для цитирования: Елисеев МС, Желябина ОВ, Чикина МН, Маркелова ЕИ, Кириллова ИГ, Корсакова ЮО, Кобрисева АА. Влияние терапии на субклинический атеросклероз сонных артерий у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфатов кальция и остеоартритом (пилотное исследование). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):708–714.

THE EFFECT OF THERAPY ON SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS OF THE CAROTID ARTERIES IN PATIENTS WITH CALCIUM PYROPHOSPHATE CRYSTAL DEPOSITION DISEASE AND OSTEOARTHRITIS (PILOT STUDY)

Maxim S. Eliseev, Olga V. Zhelyabina, Maria N. Chikina, Evgenia I. Markelova, Irina G. Kirillova,
Yulia O. Korsakova, Alexandra A. Kobriseva

Endothelial dysfunction associated with chronic microcrystalline inflammation plays a role in the progression of atherosclerosis in calcium pyrophosphate crystal deposition diseases (CPPD).

The aim of the study was to assess the dynamics of the development of atherosclerosis based on changes in the thickness of the intima-media complex (ICIM) of the carotid arteries (CA) in patients with CPPD receiving long-term anti-inflammatory therapy (colchicine, methotrexate, hydroxychloroquine).

Materials and methods. 26 patients with CPPD and 26 patients with osteoarthritis aged over 18 years old were included. Exclusion criteria: age >65 years; presence of cardiovascular diseases. The blood lipid spectrum, hs-CRP level, anthropometric parameters were determined for all, and Doppler ultrasound ultrasonography of the carotid arteries (CA) was performed. Patients were followed up for not <6 months, assessed ICIM CA at 1 visit, then patients with CPPD, at the discretion of the attending physician, were prescribed methotrexate at a dose of 15 mg per week, hydroxychloroquine 200 mg 1 time per day or colchicine 0.5 mg 2 times a day. Patients could take NSAIDs if they were in pain. The SCORE index has been calculated for everyone.

Results. Initially, ICIM values did not differ in patients with CPPD and OA. Initially, ICIM >0.9 mm were detected in 11 of 22 (50%) patients with CPPD and in OA in 8 of 19 (42%) ($p=0.39$). In dynamics, patients with CPPD

revealed a decrease in the number of patients with ICIM > 0.9 mm from 42 to 18%. At the same time, in 8 patients with CPPD, ICIM > 0.9 mm was combined with a CRP level > 0.2 mg/l. Out of 22 patients with CPPD, 14 (64%) patients showed a decrease in the mean values of ICIM, in 2 (9%) patients – an increase, in 5 patients the mean values of ICIM did not change. After 6 months of therapy, out of 11 patients with CPPD with ICIM > 0.9 mm, after 6 months of therapy, in 7 cases there was a decrease in the indicator less than the specified value, in 5 of them a decrease in serum CRP level < 2 mg/l was recorded. In patients with CPPD, the serum CRP level significantly decreased; in patients with OA, it did not change. Out of 19 patients with OA, 9 (47%) patients showed an increase in the mean ICIM over time, while the rest did not change. In those treated with hydroxychloroquine, a decrease in the mean ICIM parameters was observed in 5 out of 6 (83%) patients, colchicine – in 6 out of 9 (67%) patients, methotrexate – in 4 out of 7 (57%) patients.

With CPPD, the result of therapy with colchicine, methotrexate and hydroxychloroquine in relation to the development of the initial signs of atherosclerosis according to Doppler ultrasound ultrasonography of CA can be realized based on the presence of chronic inflammation.

Key words: atherosclerosis, cardiovascular mortality, intima-media complex thickness, anti-inflammatory therapy, colchicine, methotrexate, hydroxychloroquine

For citation: Eliseev MS, Zhelyabina OV, Chikina MN, Markelova EI, Kirillova IG, Korsakova YuO, Kobriseva AA. The effect of therapy on subclinical atherosclerosis of the carotid arteries in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease and osteoarthritis (pilot study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):708–714 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-708-714

Атеросклероз является широко распространенным хроническим заболеванием, которое вносит основной вклад в сердечно-сосудистую смертность, оказывает существенное влияние на качество жизни и приводит к постоянно растущим финансовым издержкам [1, 2]. Лечение и профилактика атеросклероза, включающие отказ от курения, прием гиполипидемических препаратов, оптимальный контроль уровня глюкозы и прием антитромботических средств, снижают частоту серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [3], однако этих методов явно не достаточно: смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) остается очень высокой и занимает ведущее место в структуре общей смертности как в мире, так и в России [4, 5].

Ключевую роль в развитии и прогрессировании атеросклероза играет связанная с хроническим воспалением эндотелиальная дисфункция [6, 7], которая является независимым предиктором ССЗ [8–10].

Известно, что С-реактивный белок (СРБ), а также провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин (ИЛ) 1 β и ИЛ-6, являются независимыми предикторами сердечно-сосудистых событий [11]. Более того, благодаря растущему пониманию биологических процессов, лежащих в основе системного сосудистого воспаления, активно рассматриваются возможности лекарственного противодействия его развитию [12].

В этой связи перспективной представляется оценка динамики развития атеросклероза на основании изменений толщины комплекса «интима – медиа» (ТКИМ) сонных артерий (СА) у больных микрокристаллическими артритами, длительно получающих противовоспалительные препараты, в частности – у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК). Особенностью данного заболевания является кристалл-индуцированное воспаление, сопровождающееся активной выработкой ИЛ-1 [13], участвующего в развитии воспаления сосудистой стенки, а также негативное влияние на общую и сердечно-сосудистую смертность [14–16]. В число препаратов, используемых для лечения острого и хронического артрита при БДПК, входят колхицин, метотрексат и гидроксихлорохин. Каждый из них может эффективно подавлять клинические проявления заболевания [17], но не известно, как такая медикаментозная коррекция кристалл-индуцированного воспаления может повлиять на прогрессирование атеросклероза.

Цель данного пилотного исследования – оценка динамики развития атеросклероза на основании изменений толщины комплекса «интима – медиа» сонных

артерий у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция, длительно получающих противовоспалительную терапию (колхицин, метотрексат, гидроксихлорохин).

Материалы и методы

В исследование, выполненное методом «случай – контроль», включались пациенты с БДПК и остеоартритом (ОА), наблюдавшиеся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Наумовой в 2020 г.

Диагноз БДПК в каждом случае был выставлен на основании критериев McCarty; обязательным было выявление кристаллов пирофосфата кальция с помощью поляризационной микроскопии синовиальной жидкости, полученной при диагностической пункции коленных суставов [18]. Диагноз ОА устанавливался на основании национальных клинических рекомендаций и рекомендаций Европейского альянса ассоциаций ревматологов (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) [19, 20]. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом, все пациенты подписали информированное согласие.

Критерии включения: возраст старше 18 лет; верифицированный диагноз БДПК или ОА; подписанное информированное согласие. Критерии исключения: возраст старше 65 лет; наличие системного заболевания соединительной ткани, других микрокристаллических артритов или любого другого ревматического заболевания, протекающего с симптомами артрита; наличие ССЗ, онкопатологии (в т. ч. в случае ремиссии менее 5 лет), сахарного диабета, ишемической болезни сердца (ИБС), перенесенного ранее инфаркта, инсульта или операции по реваскуляризации миокарда; расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) < 60 мл/мин/1,73 м²; наличие высокого или очень высокого риска по шкале SCORE.

Исследовался липидный спектр крови, высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом определялось содержание С-реактивного белка (СРБ), оценивались антропометрические параметры.

Всем пациентам выполнена ультразвуковая доплерография (УЗДГ) СА. Исследование проводилось на ультразвуковой системе Esaote MyLab Twice (Италия). Проявлением субклинического атеросклероза считали ТКИМ > 0,9 мм. Критериями наличия атеросклеротической бляшки в СА являлись локальное увеличение ТКИМ СА более чем на 50% в сравнении с окружающими участками или увеличение ТКИМ > 1,3 мм [21].

Измерение ТКИМ производили в продольном сечении на дальней стенке общей СА на расстоянии 1 см проксимальнее бифуркации. В каждой общей СА производили три последовательных измерения прямым и латеральным доступом соответственно; за ТКИМ принимали максимальное из шести значений. Измерение средней ТКИМ осуществляли в автоматическом режиме с помощью встроенного модуля количественной оценки. Максимальную ТКИМ рассчитывали с помощью ручной установки курсоров прибора на границах раздела «просвет – интима – медиа – адвентиция» [22]. Измерения выполнены одним оператором в реальном времени в конечно-диастолическую фазу сердечного цикла. Пациенты наблюдались в течение не менее 6 месяцев. На первом визите оценивалась ТКИМ СА, далее пациентам с БДПК на усмотрение лечащего врача назначался метотрексат в дозе 15 мг/нед., гидроксихлорохин 200 мг 1 раз в сутки или колхицин 0,5 мг 2 раза в сутки. Как пациенты с БДПК, так и больные ОА могли принимать НПВП при наличии болей. Всем пациентам был рассчитан индекс SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). При нормальном распределении признака результаты представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения, при распределении, отличном от нормального, – в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го перцентилей. Для сравнения двух независимых групп применялся критерий Манна – Уитни. Анализ взаимосвязи двух признаков проводился с использованием корреляционного анализа Спирмена. Для сравнения частот качественных признаков в несвязанных группах применялся критерий χ^2 .

Таблица 1. Характеристика больных

Параметры	БДПК (n=26)	ОА (n=26)	p
Возраст (годы), M±δ	55,5±5,7	54,2±8,4	0,33
Пол (мужчины/женщины), n (%)	6 (23) / 20 (77)	7 (27) / 19 (73)	0,29
Курение, n (%)	4 (15)	5 (19)	0,78
САД (мм рт. ст.), M±δ	138±19	128±18	0,15
Артериальная гипертензия, n (%)	12 (46)	10 (38)	0,32
Ожирение, n (%)	12 (46)	11 (42)	0,78
Наследственность по ССЗ, n (%)	6 (23)	8 (31)	0,58
ХС (ммоль/л), M±δ	5,3±1,2	5,6±1,5	0,50
ХС>5,0 ммоль/л, n (%)	9 (35)	9 (35)	1,00
ХС ЛПВП (ммоль/л), M±δ	1,8±0,4	1,5±0,5	0,14
ХС ЛПНП (ммоль/л), M±δ	3,0±1,2	3,6±1,2	0,15
СРБ (мг/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	2,08 [0,36; 3,9]	1,04 [0,26; 3,0]	0,03
СРБ>2 мг/л, n (%)	9 (41)	6 (27)	0,36
Креатинин (мкмоль/л), M±δ	73,2±17,2	76,4±14,2	0,59
Низкий риск по шкале SCORE, n (%)	14 (54)	10 (38)	0,27
Умеренный риск по шкале SCORE, n (%)	12 (46)	16 (62)	0,27
Средняя ТКИМ справа (мм), M±δ	0,676±0,157	0,677±0,159	0,71
Средняя ТКИМ слева (мм), M±δ	0,674±0,169	0,688±0,156	0,34
Максимальная ТКИМ справа (мм), M±δ	0,757±0,214	0,692±0,168	0,002
Максимальная ТКИМ слева (мм), M±δ	0,743±0,176	0,698±0,154	0,001
Принимали метотрексат, n (%)	7 (27)	–	–
Принимали колхицин, n (%)	9 (35)	–	–
Принимали гидроксихлорохин, n (%)	6 (23)	–	–
Принимали НПВП, n (%)	20 (77)	18 (69)	0,53

Примечание: БДПК – болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция; ОА – остеоартрит; САД – систолическое артериальное давление; ХС – холестерин; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; СРБ – С-реактивный белок; ТКИМ – толщина комплекса «интима – медиа»; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

Сравнение трех и более независимых групп проводилось с применением метода ANOVA по Краскелу – Уоллису (Н-тест). Результаты считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

В исследование включены 52 пациента: 26 пациентов с БДПК и 26 пациентов с ОА. Медиана длительности наблюдения составила 1,31 [0,80; 1,76] года. Пациенты обеих групп были сопоставимы по основным исходным характеристикам (табл. 1).

За время наблюдения из исследования выбыло 11 пациентов: 4 с БДПК и 7 с ОА, – все они были живы на момент второго визита, однако не явились на обследование. Таким образом, завершили исследование 22 пациента с БДПК (5 мужчин и 17 женщин) и 19 – с ОА (4 мужчины и 15 женщин). Динамика ТКИМ у пациентов с БДПК и ОА представлена в таблице 2. Исходные значения ТКИМ у пациентов с БДПК и ОА существенно не различались.

Исходно частота начальных признаков атеросклероза (ТКИМ>0,9 мм) при БДПК и ОА была сопоставима, и они были выявлены соответственно у 11 из 22 (50%) и 8 из 19 (42%) пациентов ($p=0,39$).

При повторном исследовании отмечалось уменьшение количества пациентов с БДПК, имеющих ТКИМ>0,9 мм (субклинический атеросклероз), с 50 до 18%. При этом у 8 пациентов данной группы ТКИМ>0,9 мм исходно сочеталась с повышенным сывороточным уровнем СРБ. У 14 из 22 (64%) пациентов с БДПК отмечалось снижение средних показателей ТКИМ, у 2 (9%) они увеличились и у 6 существенно не изменились. У 7 из 11 пациентов с БДПК,

Таблица 2. Динамика показателей ТКИМ и СРБ у пациентов с БДПК и ОА

Показатели	БДПК исходно (n=22)	БДПК в динамике (n=22)	p	ОА исходно (n=19)	ОА в динамике (n=19)	p
Средняя ТКИМ справа (мм), М±δ	0,68±0,123	0,674±0,174	0,09	0,68±0,122	0,688±0,162	0,423
Средняя ТКИМ слева (мм), М±δ	0,67±0,223	0,674±0,112	0,16	0,69±0,153	0,689±0,111	0,16
Максимальная ТКИМ справа (мм), М±δ	0,76±0,172	0,72±0,245	0,016	0,69±0,164	0,683±0,111	0,079
Максимальная ТКИМ слева (мм), М±δ	0,74±0,173	0,721±0,142	0,081	0,69±0,129	0,691±0,127	0,267
ТКИМ>0,9 мм, n (%)	11 (50)	4 (18)	0,07	8 (42)	6 (32)	0,791
СРБ>2 мг/л + ТКИМ>0,9 мм, n (%)	8 (36)	2 (9)	0,031	1 (4)	3 (16)	0,164
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,02 [0,69; 6,4]	1,71 [0,78; 2,25]	0,043	2,13 [0,22; 2,8]	3,06 [0,39; 6,38]	0,627
СРБ>2 мг/л, n (%)	9 (41)	2 (9)	0,015	6 (27,3)	7 (36,8)	0,31

Примечание: БДПК – болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция; ОА – остеоартрит; ТКИМ – толщина комплекса «интима – медиа»; СРБ – С-реактивный белок

Таблица 3. Динамика ТКИМ и СРБ у пациентов с БДПК в зависимости от проводимой терапии

Показатели	Метотрексат (n=7)		Колхицин (n=9)		Гидроксихлорохин (n=6)	
	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.
СРБ>2 мг/л, n (%)	2 (29)	0	4 (44)	1 (11)	3 (50)	1 (17)
Средняя ТКИМ справа (мм), М±δ	0,631±0,115	0,557±0,145	0,717±0,126	0,656±0,114	0,660±0,111	0,694±0,101
Средняя ТКИМ слева (мм), М±δ	0,611±0,022	0,575±0,119	0,733±0,110	0,750±0,146	0,658±0,148	0,571±0,126
Максимальная ТКИМ справа (мм), М±δ	0,658±0,124	0,592±0,117	0,756±0,119	0,734±0,147	0,737±0,144	0,721±0,112
Максимальная ТКИМ слева (мм), М±δ	0,670±0,110	0,634±0,114	0,780±0,116	0,774±0,118	0,691±0,111	0,690±0,109
ТКИМ>0,9 мм, n (%)	3 (43)	1 (14)	5 (56)	2 (22)	3 (50)	1 (17)
СРБ>2 мг/л + ТКИМ>0,9 мм, n (%)	2 (28)	0	3 (33)	1 (11)	3 (50)	1 (17)

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; ТКИМ – толщина комплекса «интима – медиа»

исходно имевших максимальную ТКИМ>0,9 мм, после 6 месяцев терапии она была меньше указанного значения, у 5 из них регистрировалось снижение сыровоточного уровня СРБ <2 мг/л. Кроме того, у пациентов с БДПК уровень СРБ сыворотки статистически значимо снизился, тогда как при ОА он существенно не изменился. У 9 из 19 (47%) пациентов с ОА отмечалось увеличение средних показателей ТКИМ, а их снижение не отмечено ни в одном случае. Динамика показателей ТКИМ у пациентов с БДПК, получавших различные противовоспалительные препараты, представлена в таблице 3.

Снижение средних показателей ТКИМ отмечалось у 5 из 6 (83%) пациентов, получавших гидроксихлорохин, у 6 из 9 (67%) пациентов, принимавших колхицин, и в 4 из 7 (57%) случаев на фоне лечения метотрексатом.

Обсуждение

Из-за значительной распространенности и социально-экономических причин первичная профилактика атеросклероза и его факторов риска является важнейшей составляющей современной медицины. Хотя процесс атерогенеза связан с депонированием холестерина (ХС) в сосудистой стенке, считается, что в его основе лежит воспаление, а определяющую роль в развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения играет иммунная система. Поэтому коррекция воспалительного процесса с целью предотвращения его дезадаптивного влияния представляется важнейшей нерешенной клинической задачей [12]. Наряду с уровнями ХС липопротеинов низкой или высокой плотности индикатором интенсивности воспаления и фактором риска ассоциированных с атеросклерозом ССЗ является СРБ, и именно этот маркер чаще всего используется в исследованиях новых терапевтических подходов [11]. Так, клинически важным следствием гиперхолестеринемии является образование внутриклеточных микрокристаллов ХС, которые активируют NLRP3 инфламмасому,

что способствует выработке провоспалительных цитокинов, прежде всего ИЛ-1β [23]. В данном случае он является основным цитокином воспаления, который усиливает экспрессию многих других провоспалительных факторов, а также СРБ [24]. Аналогичным образом происходит активация NLRP3 инфламмосомы под действием других органических кристаллов, моноурата натрия (при подагре) и пирофосфата кальция (при БДПК), что также приводит к гиперпродукции ИЛ-1β [25]. Выраженность микрокристаллического воспаления является одной из основных причин сердечно-сосудистой смерти у пациентов с подагрой [26, 27], и, согласно результатам отдельных исследований, длительная противовоспалительная терапия колхицином, назначаемая больным подагрой, может существенно снизить вероятность развития инфаркта миокарда, инсульта и транзиторной ишемической атаки [28]. В отличие от подагры, исследований, направленных на изучение роли воспаления в развитии и прогрессировании атеросклероза у пациентов с БДПК до настоящего времени не проводилось. Лекарственная терапия при БДПК также мало изучена, и выбор конкретного препарата остаётся на усмотрение врача [17].

В данном пилотном исследовании в качестве основного признака субклинического атеросклероза нами было выбрано утолщение стенки СА, поскольку риск развития инфарктов и инсультов можно прогнозировать по результату определения ТКИМ, в том числе у бессимптомных пациентов [29], а также с учетом доступности и неинвазивности метода. Кроме того, есть данные о том, что увеличение ТКИМ прямо коррелирует с сыровоточным уровнем СРБ [30, 31], повышение которого нередко встречается у пациентов с БДПК [32].

В настоящее время значительное внимание уделяется исследованиям различных, в том числе давно известных, препаратов, противовоспалительные эффекты которых могут препятствовать развитию атеросклеротического процесса. Среди таких препаратов – метотрексат,

колхицин и гидроксихлорохин, — и все они используются для лечения пациентов с БДПК [33]. Учитывая отсутствие четких рекомендаций по выбору конкретного препарата у пациентов с БДПК, решение принималось индивидуально и согласовывалось с пациентом.

На фоне такой терапии при БДПК отмечалось снижение как средних значений ТКИМ, так и числа больных с высокими значениями ТКИМ ($>0,9$ мм), причем в большинстве случаев эта динамика сопровождалась снижением сывороточной концентрации СРБ ниже порогового уровня ($<2,0$ мг/л), ассоциирующегося с прогрессированием атеросклероза [12]. В то же время у пациентов с ОА ТКИМ и содержание СРБ существенно не менялись. В этом отношении показательны данные исследования CANTOS. В него включались только пациенты с концентрацией СРБ ≥ 2 мг/л, которым назначался ингибитор ИЛ-1 β канакинумаб. Его применение ассоциировалось с существенно меньшей частотой сердечно-сосудистых событий, чем в группе плацебо, и снижением уровня СРБ на 26–41% в зависимости от дозы [34]. При этом канакинумаб не влиял на уровень ХС, его фракций и величину АД.

Несмотря на небольшое число пациентов с БДПК, принимавших каждый из перечисленных препаратов, мы сочли возможным рассмотреть динамику исследуемых показателей отдельно для каждого из них. Наиболее часто использовался колхицин, который получали 9 пациентов, закончивших исследование; у 6 из них исходно высокие значения ТКИМ уменьшились. По данным М. Yang и соавт. [35], колхицин может оказывать защитное действие на эндотелиальные клетки, увеличивая их жизнеспособность, снижая экспрессию белков, связанных с NLRP3 инфламмосомой, включая ИЛ-1 β и ИЛ-18, и подавляя пироптоз эндотелиальных клеток, вызванный кристаллами. I. Sagi и соавт. [36] оценивали ТКИМ общей СА у 61 пациента со средиземноморской лихорадкой, которая, как и БДПК, относится к числу аутовоспалительных заболеваний. Авторы не выявили существенных различий средних значений ТКИМ у пациентов, регулярно получающих колхицин, и лиц контрольной группы, не имевших нарушений углеводного и липидного обмена и артериальной гипертензии (АГ). Максимально близким к нашему было недавнее исследование E. Yilmaz и соавт. [37], в котором было показано, что ТКИМ у пациентов с подагрой, имевших высокий сердечно-сосудистый риск и получавших колхицин, была статистически значимо меньше, чем у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, но без подагры и не принимавших колхицин. Наконец, бенефисом колхицина следует считать результаты исследования COLCOT, в которое были включены 4 745 пациентов, недавно перенесших острый инфаркт миокарда: в группе принимавших препарат сердечно-сосудистая смертность была ниже на 33%, чем у не принимавших (отношение рисков — 0,77 (95%-й доверительный интервал: 0,61–0,96); $p=0,02$) [38].

Не менее впечатляющими были результаты применения нами метотрексата. Данные о клинической эффективности препарата при БДПК противоречивы, однако, по некоторым данным, он может эффективно предотвращать обострение артрита при неэффективности колхицина [39]. В отличие от колхицина, метотрексат в низких дозах, по данным наиболее крупного исследования по изучению его влияния на сердечно-сосудистый риск, не является эффективным средством вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий [40]. Однако следует отметить,

что исходный сывороточный уровень изучавшихся цитокинов (СРБ, ИЛ-1 β и ИЛ-6) в данном исследовании был низок, что может отчасти объяснить и отсутствие влияния метотрексата на их концентрацию. В то же время у больных ревматоидным артритом (РА) возникновение сердечно-сосудистых проблем во многом связано с хроническим воспалением, и широкое применение метотрексата при данном заболевании обеспечивает как эффективный контроль воспалительной активности, так и снижение сердечно-сосудистой и общей смертности [41]. У пациентов с РА средние значения ТКИМ выше, чем у здоровых лиц, а на фоне лечения метотрексатом они статистически значимо ниже, чем у больных, которые его не получают ($0,644 \pm 0,136$ и $0,767 \pm 0,233$ мм соответственно; $p < 0,05$) [42]. К аналогичным выводам пришли также M.R.C. Pinto и соавт., показавшие, что использование метотрексата связано с уменьшением ТКИМ [43].

Наконец, терапия гидроксихлорохином также способствовала снижению средних значений ТКИМ, причём у 5 из 6 пациентов с БДПК, получавших препарат. Данный результат также имеет теоретические предпосылки, принимая во внимание наличие у гидроксихлорохина плейотропных эффектов, включая благоприятное влияние на метаболические процессы, в том числе нарушения углеводного и липидного обмена, антиоксидантное и антитромботическое действие [44, 45], а также успешный опыт его применения у пациентов с РА, заключающийся в улучшении эндотелиальной функции [46].

Таким образом, можно предположить, что при БДПК влияние колхицина, метотрексата и гидроксихлорохина на развитие и прогрессирование атеросклероза может быть обусловлено их воздействием на хроническое воспаление, что подтверждается исходно большим уровнем СРБ у пациентов с БДПК в сравнении с таковым при ОА и его снижением в результате лечения у пациентов с БДПК, причем независимо от применяемого препарата. Несмотря на наличие серьёзных ограничений нашей работы (малое число пациентов в группах, отсутствие рандомизации и плацебо-контроля), следует констатировать, что полученные данные позволяют рассматривать возможность более широкого применения противовоспалительных препаратов при БДПК не только исходя из клинической потребности (наличия хронического артрита и приступов острого артрита), но и, возможно, с целью благоприятного влияния на риск развития ассоциированных с атеросклерозом ССЗ.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках прикладного научно-го исследования «Оптимизация методов симптоматической противовоспалительной терапии у пациентов с микрокристаллическими артритами (подагра, болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция)» (№ 2020-397-007).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

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

- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2012 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(1):e2–e220. doi: 10.1161/CIR.0b013e31823ac046
- Шаповал ИН (ред.). Здоровоохранение в России 2019: Статистический сборник. Москва:Росстат;2019. [Shapoval IN (ed.). Healthcare in Russia 2019: Statistical collection]. Moscow:Rosstat;2019 (In Russ.).
- Bonaca MP, Hamburg NM, Creager MA. Contemporary medical management of peripheral artery disease. *Circ Res*. 2021;11;128(12):1868–1884. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318258
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315–2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106
- Суринов АЕ (ред.). Российский статистический ежегодник 2017: Статистический сборник. Москва:Росстат;2017. [Surinov AE (ed.) Russian statistical yearbook 2017: Statistical collection]. Moscow:Rosstat;2017 (In Russ.).
- López-Farré A, Farré J, Sánchez de Miguel L, Romero J, González-Fernández F, Casado S. Endothelial dysfunction: A global response. *Revista Espanola de Cardiologia*. 1998;51(Suppl 6):18–22.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135–1143. doi: 10.1161/hc0902.104353
- Campuzano R, Moya JL, García-Lledó A, Salido L, Guzmán G, Tomas JP, et al. Endothelial dysfunction and intima-media thickness in relation to cardiovascular risk factors in patients without clinical manifestations of atherosclerosis. *Revista Espanola de Cardiologia*. 2003;56(6):546–554. doi: 10.1016/s0300-8932(03)76915-2
- Campuzano R, Moya JL, García-Lledó A, Tomas JP, Ruiz S, Megías A, et al. Endothelial dysfunction, intima-media thickness and coronary reserve in relation to risk factors and Framingham score in patients without clinical atherosclerosis. *J Hypertens*. 2006;24(8):1581–1588. doi: 10.1097/01.hjh.0000239294.17636.27
- Neunteufl T, Katzschlager R, Hassan A, Klear U, Schwarzacher S, Glogar D, et al. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 1997;129(1):111–118. doi: 10.1016/s0021-9150(96)06018-2
- Ridker PM. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: Moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circ Res*. 2016;118(1):145–156. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306656
- Lawler PR, Bhatt DL, Godoy LC, Lüscher TF, Bonow RO, Verma S, et al. Targeting cardiovascular inflammation: Next steps in clinical translation. *Eur Heart J*. 2021;42(1):113–131. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa099
- Martino F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440(7081):237–241. doi: 10.1038/nature04516
- Hemenway G, Frishman WH. Therapeutic implications of NLRP3-mediated inflammation in coronary artery disease. *Cardiol Rev*. 2021;2. doi: 10.1097/CRD.0000000000000391
- Насонов ЕЛ. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(Прил 4):19–27. [Nasonov EL. The role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(Suppl 4):19–27 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-19-27
- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al.; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119–1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914
- Владимиров СА, Елисеев МС. Современная стратегия лечения болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(6):746–752. [Vladimirov SA, Eliseev MS. A modern strategy for the treatment of the disease of deposition of calcium pyrophosphate crystals. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):746–752 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-746-752
- Zhang W, Doherty M, Bardin T, Barskova V, Guerne PA, Jansen TL, et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: Terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):563–570. doi: 10.1136/ard.2010.139105
- Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология: Клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2011. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow: GEOTAR-Media;2011 (In Russ.)].
- Zhang W, Doherty M, Peat G, Bierma-Zeinstra MA, Arden NK, Bresnihan B, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(3):483–489. doi: 10.1136/ard.2009.113100
- Комитет экспертов РКО. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(6 Прил 2):1–64. [Committee of experts of the Russian Cardiological Society. National recommendations for cardiovascular prophylaxis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(6 Suppl 2):1–64 (In Russ.)].
- Балахонova ТВ, Трипотень МИ, Погорелова ОА. Ультразвуковые методы оценки толщины комплекса «интима-медиа» артериальной стенки. *SonoAce Ultrasound*. 2010;21:57–63. [Balakhonova TV, Tripoten MI, Pogorelova OA. Ultrasound methods for assessing the thickness of the intima-media complex of the arterial wall. *SonoAce Ultrasound*. 2010;21:57–63 (In Russ.)].
- Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):60–77. [Nasonov EL, Eliseev MS. The role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):60–77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
- Libby P. Interleukin-1 beta as a target for atherosclerosis therapy: Biological basis of CANTOS and beyond. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(18):2278–2289. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.028
- Tausche AK, Reuss-Borst M. Kristallarthritis [Crystal arthropathies]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2019;144(15):1055–1060. doi: 10.1055/a-0857-0916
- Perez-Ruiz F, Martínez-Indart L, Carmona L, Herrero-Beites AM, Pijoan JI, Krishnan E. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):177–182. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202421
- Елисеев МС, Денисов ИС, Маркелова ЕИ, Глухова СИ, Насонов ЕЛ. Независимые факторы риска развития тяжёлых сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с подагрой: результаты проспективного 7-летнего исследования. *Терапевтический архив*. 2017;89(5):10–19. [Eliseev MS, Denisov IS, Markelova EI, Glukhova SI, Nasonov EL. Independent risk factors for the development of severe cardiovascular complications in men with gout: results of a prospective 7-year study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017;89(5):10–19 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789510-19
- Solomon DH, Liu CC, Kuo IH, Zak A, Kim SC. Effects of colchicine on risk of cardiovascular events and mortality among patients with gout: A cohort study using electronic medical records linked with Medicare claims. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1674–1679. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207984
- Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke

- and myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation*. 1997;96(5):1432-1437. doi: 10.1161/01.cir.96.5.1432
30. Klop B, van de Geijn GJ, Bovenberg SA, van der Meulen N, Elte JW, Birnie E, et al. Erythrocyte-bound apolipoprotein B in relation to atherosclerosis, serum lipids and ABO blood group. *PLoS One*. 2013;8(9):e75573. doi: 10.1371/journal.pone.0075573
 31. Osorio JM, Ferreyra C, Pérez A, Moreno JM, Osuna A. Prediabetic states, subclinical atheromatosis, and oxidative stress in renal transplant patients. *Transplant Proc*. 2009;41(6):2148-2150. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.06.002
 32. Елисеев МС, Желябина ОВ, Чикина МН, Новикова АМ. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(5):545-552. [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Chikina MN, Novikova AM. Risk factors for cardiovascular diseases in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(5):545-552 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-545-552
 33. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Guerne PA, Jansen TL, et al. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: Management. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):571-575. doi: 10.1136/ard.2010.139360
 34. Everett BM, Donath MY, Pradhan AD, Thuren T, Pais P, Nicolau JC, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for the prevention and management of diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(21):2392-2401. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.002
 35. Yang M, Lv H, Liu Q, Zhang L, Zhang R, Huang X, et al. Colchicine alleviates cholesterol crystal-induced endothelial cell pyroptosis through activating AMPK/SIRT1 pathway. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:9173530. doi: 10.1155/2020/9173530
 36. Sari I, Karaoglu O, Can G, Akar S, Gulcu A, Birlik M, et al. Early ultrasonographic markers of atherosclerosis in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2007;26(9):1467-1473. doi: 10.1007/s10067-006-0529-2
 37. Yilmaz E, Akay KH. The efficacy of colchicine on carotid intima-media thickness: A prospective comparative study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(3):105580. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105580
 38. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497-2505. doi: 10.1056/NEJMoa1912388
 39. Елисеев МС, Владимиров СФ, Насонов ЕЛ. Применение метотрексата у больных с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(2):196-201. [Eliseev MS, Vladimirov SF, Nasonov EL. The use of methotrexate in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):196-201 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-196-201
 40. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, et al.; CIRT Investigators. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med*. 2019;380(8):752-762. doi: 10.1056/NEJMoa1809798
 41. Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: Новые факты и идеи. *Научно-практическая ревматология*. 2012;53(4):421-433. [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis – 2015: New facts and ideas. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;53(4):421-433 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-421-433
 42. Kim HJ, Kim MJ, Lee CK, Hong YH. Effects of methotrexate on carotid intima-media thickness in patients with rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci*. 2015;30(11):1589-1596. doi: 10.3346/jkms.2015.30.11.1589
 43. Pinto MRC, Kakehasi AM, Souza AJ, Tavares WC Jr, Rocha MA, Trant CGMC, et al. Methotrexate use, not interleukin 33, is associated with lower carotid intima-media thickness in patients with rheumatoid arthritis. *Adv Rheumatol*. 2019;59(1):15. doi: 10.1186/s42358-019-0060-1
 44. Olsen NJ, Schleich MA, Karp DR. Multifaceted effects of hydroxychloroquine in human disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(2):264-272. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.01.001
 45. Rainsford KD, Parke AL, Clifford-Rashotte M, Kean WF. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacology*. 2015;23(5):231-269. doi: 10.1007/s10787-015-0239-y
 46. Hidayat R, Isbagio H, Alwi I, Soewondo P, Setiabudy R, Jusman S, et al. The effect of hydroxychloroquine on endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis: A double-blind randomized clinical trial. *Int J Clin Rheumatol*. 2019;14(2):59-64.

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

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

Чикина М.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8777-7597>

Маркелова Е.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1729-4610>

Кириллова И.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1003-2087>

Корсакова Ю.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3052-7466>

Кобришева А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3498-7942>

Прогрессирование сакроилиита у мужчин и женщин по данным когорты раннего аксиального спондилоартрита (КоРСАР) за 3 года наблюдения

Д.Г. Тимохина, Т.В. Дубинина, А.Б. Демина, О.А. Кричевская, Ш.Ф. Эрдес

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

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

Контакты: Тимохина Дарья Гаврильевна, rumiantceva01@gmail.com

Contacts: Daria Timokhina, rumiantceva01@gmail.com

Поступила 25.01.2021
Принята 25.10.2021

Аксиальный спондилоартрит (аксСпА) — это хроническое воспалительное заболевание с преимущественным поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и/или позвоночника. Несмотря на то, что распространенность аксСпА практически одинакова у мужчин и женщин, есть данные о задержке диагностики и более тяжелом течении заболевания у лиц женского пола. Имеющиеся сообщения по прогрессированию структурных изменений КПС у мужчин и женщин с ранним аксСпА противоречивы. Между тем анализ скорости появления и прогрессирования рентгенологических изменений КПС имеет принципиальное значение как для своевременной диагностики, так и для оценки эффективности терапии при аксСпА. Подобные исследования в Российской Федерации пока не проводились.

Цель исследования — оценить прогрессирование рентгенологического сакроилиита (СИ) за 3 года у мужчин и женщин с ранним аксСпА.

Материал и методы. В исследование были включены пациенты из когорты раннего аксСпА КоРСАР, сформированной в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. В настоящее время в нее включено 175 пациентов с аксСпА. Анализировались данные 64 больных, наблюдавшихся не менее 3 лет. Для оценки прогрессирования болезни исходно и через 3 года определялась сумма рентгенологических стадий СИ в левом и правом КПС (суммарная стадия рентгенологического СИ (срСИ)). Прогрессирование оценивалось по изменению срСИ в правом и левом КПС (0–8) за время наблюдения (срСИ на 3-м году — срСИ исходно = ДсрСИ). Также была рассчитана доля пациентов с ухудшением (увеличение срСИ как минимум на 1 стадию), улучшением (уменьшение срСИ минимум на 1 стадию) и без прогрессирования (ДсрСИ=0). Чтобы в полной мере исключить ошибку измерения рентгенологического СИ, мы посчитали пациентов с «чистым» прогрессированием, то есть из доли больных с ухудшением вычитали долю больных с улучшением.

Результаты. Среди 64 пациентов с ранним аксСпА было 37 (57,8%) мужчин и 27 (42,2%) женщин. За 3 года медиана ДсрСИ у мужчин составила 0 [0; 1], у женщин — 0 [0; 2] ($p > 0,05$). При оценке прогрессирования срСИ за 3 года не выявлено статистически значимых различий между количеством мужчин и женщин с улучшением, ухудшением, «чистым» прогрессированием и без прогрессирования. У мужчин с ранним аксСпА выявлен более высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) исходно, у женщин — более высокие значения BASDAI и ASDAS СРБ через 3 года. У 8% больных наблюдалось регрессирование рентгенологических признаков СИ.

Заключение. Прогрессирование рентгенологического СИ у пациентов с ранним аксСпА не зависит от пола и активности заболевания. У части больных ранним аксСпА возможно обратное развитие структурных повреждений КПС.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит, анкилозирующий спондилит, рентгенологическое прогрессирование, сакроилиит

Для цитирования: Тимохина ДГ, Дубинина ТВ, Демина АБ, Кричевская ОА, Эрдес ШФ. Прогрессирование сакроилиита у мужчин и женщин по данным когорты раннего аксиального спондилоартрита (КоРСАР) за 3 года наблюдения. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):715–719.

PROGRESSION OF SACROILIITIS IN MEN AND WOMEN ACCORDING TO THE COHORT OF EARLY AXIAL SPONDYLOARTHRITIS (CORSAR) OVER 3 YEARS OF FOLLOW-UP

Daria G. Timokhina, Tatiana V. Dubinina, Anastasia B. Demina, Olga A. Krichevskaya, Shandor F. Erdes

Axial spondyloarthritis (axSpA) is a chronic inflammatory disease with predominant involvement of the sacroiliac joints (SIJ) and/or the spine. Despite the fact that the prevalence of axSpA is almost the same in men and women, there is evidence of a delay in diagnosis and a more severe course of the disease in females. The available reports on the progression of structural changes in the SIJ in men and women with early axSpA are contradictory. Meanwhile, the analysis of radiographic progression in the SIJ has fundamental importance both for timely diagnosis and for assessing the effectiveness of therapy in axSpA. Such studies have not yet been carried out in the Russian Federation.

Objective: to assess the radiographic progression of sacroiliitis (SI) over 3 years in men and women with early axSpA.

Material and methods. The study included patients from the cohort of early axSpA CORSAR, formed at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Currently, it includes 175 patients with axSpA. We analyzed the data of 64 patients, followed for at least 3 years. To assess the radiographic progression of the disease at baseline and after 3 years, the sum of X-ray stages of SI in the left and right SIJ was determined (the total stage of SI). Progression was assessed by the change in the total stage of SI in the right and left SIJ (0–8) during the observation period. We also calculated the proportion of patients with deterioration (increase in the total stage of SI by at least 1 stage), with improvement (decrease in the total stage of SI by at least 1 stage) and without progression. In order to fully exclude the error in measuring the radiographic progression of SI, we counted patients with “net” progression, that is, the proportion of patients with improvement was subtracted from the proportion of patients with deterioration.

Results. Among 64 patients with early axSpA, there were 37 (57.8%) men and 27 (42.2%) women. For 3 years, the median of the total stage SI in men was 0 [0; 1], in women — 0 [0; 2] ($p > 0.05$). When assessing the progression of the total stage SI over 3 years, no significant differences were found between the number of men and women with

improvement, with deterioration, “net” progression and without progression. Men with early axSpA showed a higher level of C-reactive protein (CRP) at baseline, women had higher BASDAI and ASDAS CRP values after 3 years. In 8% of patients, there was a regression of X-ray signs of SI. **Conclusion.** The radiographic progression of SI in patients with early axSpA does not depend on gender and disease activity. In some patients with early axSpA, reverse development of structural damage to the SIJ is possible.

Key words: axial spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, radiographic progression, sacroiliitis

For citation: Timokhina DG, Dubinina TV, Demina AB, Krichevskaya OA, Erdes ShF. Progression of sacroiliitis in men and women according to the cohort of early axial spondyloarthritis (CORSAR) over 3 years of follow-up. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(6):715–719 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-715-719

Аксиальный спондилоартрит (аксСпА) — это хроническое воспалительное заболевание с преимущественным поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и позвоночника [1]. К аксСпА относятся анкилозирующий спондилит (АС) и нерентгенологический аксСпА (нр-аксСпА) [1].

До недавнего времени АС считался преимущественно мужским заболеванием, однако при использовании для ранней диагностики магнитно-резонансной томографии (МРТ) было показано, что распространенность аксСпА почти одинакова у женщин и мужчин [2].

При сравнительном анализе клинических проявлений у пациентов с аксСпА некоторые показатели активности и тяжести заболевания у женщин оказались хуже, чем у мужчин, несмотря на менее выраженные рентгенологические изменения КПС и позвоночника. Так, по данным когорты DESIR, у пациентов женского пола с ранним аксСпА значения индексов активности BASDAI и ASDAS СРБ, а также счета энтезитов MASES были выше, в то время как среди мужчин чаще выявлялись воспалительные очаги в КПС и позвоночнике по данным МРТ, а также рентгенологический сакроилиит (рСИ) [3]. В нашем предыдущем исследовании у мужчин с ранним аксСпА отмечался более высокий уровень СРБ, чем у женщин [2].

У мужчин чаще, чем у женщин, встречалась продвинутая стадия рСИ и наблюдался более быстрый рост синдесмофитов в позвоночнике (по индексу mSASSS (modified Stokes Ankylosing Spondylitis Spine Score) [4, 5]. В свою очередь у женщин рентгенологические изменения КПС и позвоночника были менее выражены [6]. Немецкие исследователи, которые оценивали образование синдесмофитов в разных отделах позвоночника исходно и через 2 года после начала наблюдения, установили, что у женщин чаще поражается шейный отдел позвоночника, тогда как у мужчин — поясничный [7].

Прогрессирование аксСпА в большинстве когорт оценивали с использованием индекса mSASSS, т. е. по нарастанию количества синдесмофитов в шейном и поясничном отделах позвоночника [8]. Показано, что эти изменения наиболее заметны через 2 года после начала болезни. В то же время известно, что поражение аксиальных структур, особенно на ранних стадиях, прогрессирует прежде всего в КПС. Ранее нами был предложен и апробирован суммарный счет рСИ (срСИ) для оценки прогрессирования аксСпА на ранних стадиях болезни [9]. Данные о скорости и факторах риска прогрессирования поражения КПС, в том числе и в зависимости от пола, в доступной литературе ограничены. Между тем, получение такой информации имеет принципиальное значение как для своевременной диагностики, так и для раннего начала терапии аксСпА.

Цель нашего исследования — оценка прогрессирования рентгенологического сакроилиита за 3 года у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом.

Материал и методы

В ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2013 г. была создана когорта КоРСАр (Когорта Раннего Спондилоартрита), сформированная из пациентов с воспалительной болью в позвоночнике, последовательно обратившихся за медицинской помощью в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и удовлетворяющих критериям включения. После включения все пациенты обследовались по специально разработанному протоколу, включающему клинические, лабораторные, и инструментальные методы оценки (в соответствии с рекомендациями Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)). Наблюдение продолжается и в настоящее время.

Основные критерии включения:

1. Проживание в Москве и Московской области.
2. Возраст пациентов на момент включения — от 18 до 45 лет.

3. Наличие воспалительных болей в позвоночнике, соответствующих критериям ASAS, длительностью ≥ 3 месяцев и ≤ 5 лет.

4. Добровольное согласие участвовать в исследовании.

Основные критерии невключения:

1. Беременность.
2. Наличие противопоказаний к проведению МРТ (искусственный водитель ритма, эндопротез тазобедренного сустава, металлоконструкции на позвоночнике и др.).
3. Какое-либо клинически значимое состояние, которое, по мнению исследователя, может повлиять на данные, полученные в ходе исследования или на полноценное участие пациента в нем (алкоголизм, наркомания, психические заболевания, тяжелая органная патология и т. д.).

Оценка клинической активности аксСпА и функционального статуса пациентов выполнялась согласно общепринятым рекомендациям с использованием индексов ASAS, которые мы описывали ранее [2]. Для определения активности заболевания использовали индексы BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score). Помимо клинического обследования и стандартных лабораторных исследований (общий анализ крови, биохимический анализ крови, исследование уровня С-реактивного белка (СРБ)), у всех пациентов определяли наличие HLA-B27. Кроме того, при включении в исследование и в дальнейшем ежегодно выполнялась обзорная рентгенография костей таза.

Полученные рентгенограммы оценивались согласно рекомендациям, описанным нами ранее [9]. Рентгенограммы оценивали два независимых эксперта, которые не знали клиническую картину и длительность болезни. При расхождении в оценке стадии СИ снимки пересматривались, и выносилось согласованное решение.

Для оценки прогрессирования использовали срСИ, который определялся исходно и в динамике у каждого

пациента как сумма стадий СИ в левом и правом КПС (0–8) [10]. Прогрессирование оценивалось по изменению ссрСИ в правом и левом КПС (0–8) за 3 года наблюдения (ссрСИ на 3-м году – ссрСИ исходно = ΔссрСИ). Определялась доля пациентов с ухудшением (увеличение ссрСИ как минимум на 1 и более стадии), улучшением (уменьшение ссрСИ минимум на 1 и более стадии) и без прогрессирования (ΔссрСИ=0). Чтобы в полной мере исключить ошибку оценки стадии рСИ, мы определяли число пациентов с «чистым» прогрессированием, то есть из доли больных с ухудшением вычитали долю больных с улучшением [11].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для описания данных и их вариабельности при нормальном распределении признака использовали среднее арифметическое и стандартное отклонение, а при ненормальном распределении или малой выборке – медиану (Me), минимальное и максимальное значения, а также межквартильный диапазон [25-й; 75-й перцентили]. Для оценки значимости различий между группами применялся t-критерий Стьюдента при нормальном распределении признака и U-критерий Манна – Уитни – при ненормальном. Для проверки гипотезы о различии частот признаков в группах использовался критерий χ^2 .

Результаты

В настоящее время в когорту КоРСАр включено 175 пациентов с ранним аксСпА. Анализировались данные 64 пациентов, наблюдавшихся не менее 3 лет. Среди них было 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 был позитивен по HLA-B27.

Среднее значение ссрСИ за 3 года наблюдения у 64 пациентов увеличилось на 0,8 стадии: с $3,5 \pm 1,6$ до $4,2 \pm 2,6$. Как видно на рисунке 1, увеличение ссрСИ происходило в большей степени в первые 2 года наблюдения (с $3,5 \pm 1,6$ до $4,3 \pm 1,5$), далее ссрСИ немного снизился до $4,2 \pm 2,6$.

На рисунке 2 и в таблице 1 представлена частота прогрессирования ссрСИ за 3 года наблюдения. Как видно из графика, у 45,4% пациентов отмечалось увеличение ссрСИ как минимум на 1 стадию; у 46,8% больных ΔссрСИ=0, и у 7,8% отмечалось улучшение (ΔссрСИ=-1).

При оценке прогрессирования ссрСИ за 3 года не выявлено статистически значимых различий между долей пациентов с улучшением ссрСИ, ухудшением ссрСИ, «чистым» прогрессированием и без прогрессирования ссрСИ среди мужчин и женщин (рис. 3).

У мужчин с ранним аксСпА исходно был более высокий уровень СРБ, у женщин – более высокие значения BASDAI и ASDAS СРБ через 3 года (табл. 2). За 3 года

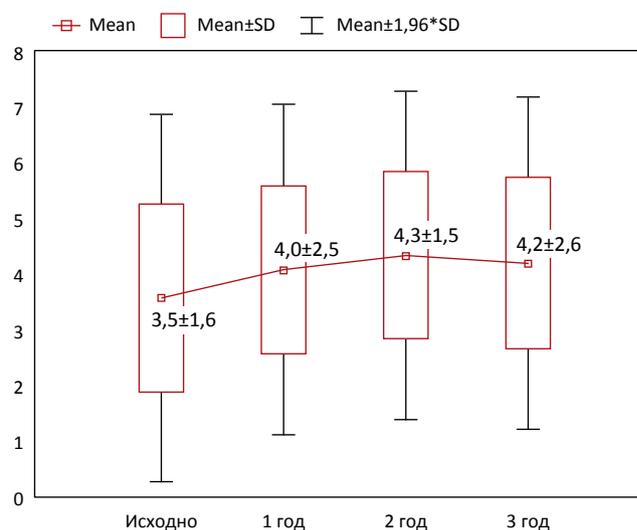


Рис. 1. Динамика ссрСИ за 3 года наблюдения у пациентов с ранним аксСпА

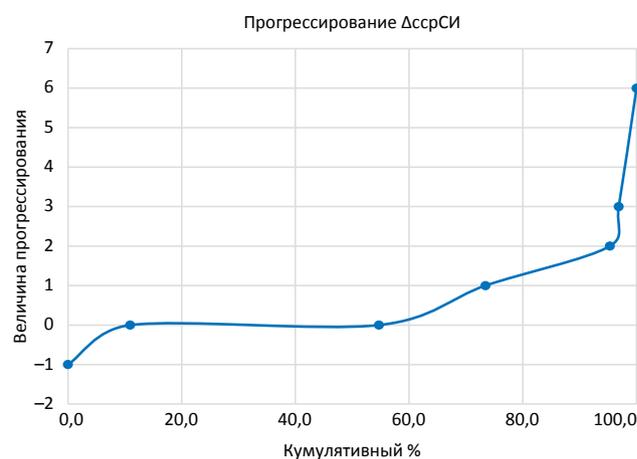


Рис. 2. Кумулятивный процент прогрессирования ΔссрСИ за 3 года наблюдения у пациентов с ранним аксСпА

наблюдения у мужчин снизились все показатели активности (СРБ, ASDAS-СРБ, BASDAI), тогда как у женщин положительная динамика этих параметров не достигала статистической значимости (табл. 2).

Обсуждение

По последним данным, за период от 2 до 10 лет примерно у 10–40% пациентов нр-аксСпА прогрессирует до рентгенологического аксСпА. В этих исследованиях такой результат регистрировался при формировании двустороннего СИ не ниже 2-й стадии

Таблица 1. Частота прогрессирования ΔссрСИ за 3 года наблюдения у пациентов с ранним аксСпА

Стадии рСИ	Количество пациентов	Кумулятивное количество пациентов	%	Кумулятивный %
-1	7	7	10,93750	10,9375
0	28	35	43,75000	54,6875
1	12	47	18,75000	73,4375
2	14	61	21,87500	95,3125
3	1	62	1,56250	96,8750
6	2	64	3,12500	100,0000

Примечание: рСИ – рентгенологический сакроилиит

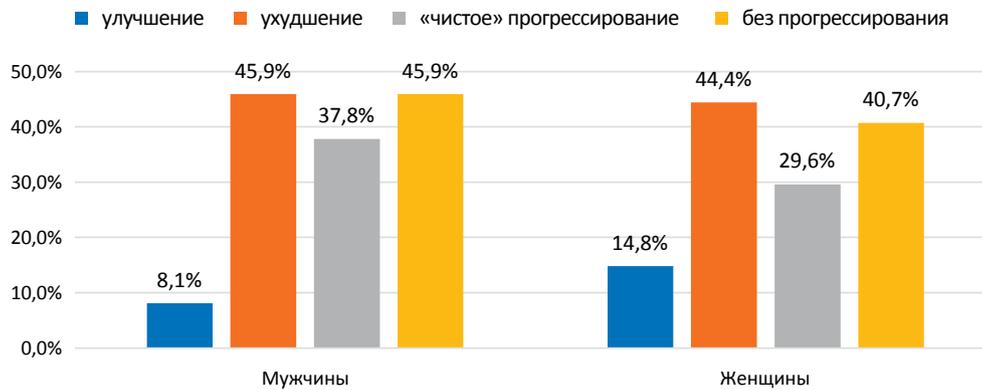


Рис. 3. Частота изменений ссрСИ за 3 года у мужчин и женщин с ранним аксСпА (n=64)

Таблица 2. Изменение показателей активности заболевания у мужчин и женщин с ранним аксСпА за 3 года наблюдения

Показатели	Мужчины (n=37)	Женщины (n=27)	p
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]			
исходно	12,4 [1; 46,6]*	4,3 [1,3; 10,6]	0,01
через 3 года	2,0 [0,6; 4,5]*	1,8 [0,7; 4,3]	>0,05
ASDAS-СРБ, M±σ			
исходно	2,4±1,2*	2,3±1,0	>0,05
через 3 года	1,3±0,7*	2,0±1,6	0,02
BASDAI, M±σ			
исходно	3,0±1,7*	3,7±1,7	>0,05
через 3 года	1,8±1,7*	2,7±1,9	0,03

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; * – различия между исходными и конечными значениями статистически значимы при p<0,05

(согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям, 1984). Однако для оценки наиболее ранних структурных изменений КПС более информативным показателем может быть ссрСИ, которая может варьировать от 0 до 8. В аналогичном исследовании на когорте DESIR за 5 лет у 13,7% пациентов с ранним аксСпА прослеживалось ухудшение ссрСИ [10]. У наших больных ухудшение ссрСИ наблюдалось в 45% случаев – как у мужчин, так и у женщин. Это несоответствие может быть обусловлено использованием разных критериев включения в исследование. Достаточным условием для включения в когорту DESIR было наличие воспалительной боли в спине, а большие когорты КоРСАР соответствуют критериям ASAS 2009 г., что более специфично для аксСпА. Интересно, что и в нашей работе, и в исследованиях зарубежных авторов, за небольшой период наблюдения пациентов с ранним аксСпА (до 5–6 лет) выявлялись случаи уменьшения ссрСИ, частота которых достигала 15% [10, 11]. Эти данные позволяют высказать предположение, что на ранних стадиях аксСпА возможно обратное развитие, т. е. регресс рСИ.

Судя по нашим результатам и по данным немецких авторов, увеличение ссрСИ у пациентов с ранним аксСпА происходит преимущественно в первые 2 года наблюдения, далее прогрессирование изменений КПС несколько замедляется [10]. Возможно, данный факт связан с более пристальным врачебным наблюдением в рамках научных исследований.

В целом мужской пол считается прогностическим фактором более тяжелого рентгенологического прогрессирования аксСпА. Согласно данным S. Ramigo и соавт., влияние ASDAS-СРБ на mSASSS у мужчин было выше, чем у женщин (0,98 против –0,06 единиц mSASSS

на единицу ASDAS) [12]. По нашим результатам, ASDAS-СРБ стал выше у женщин по сравнению с мужчинами спустя 3 года после начала наблюдения, хотя рентгенологическое прогрессирование СИ не отличалось от такового среди мужчин.

В то время как курение, уровень СРБ и тяжелая физическая работа являются факторами риска прогрессирования рентгенологических изменений позвоночника [4, 13], риск, связанный с полом, менее понятен. Недавнее исследование с участием шведских пациентов женского и мужского пола, за которыми наблюдали более 5 лет, было направлено на определение предикторов рентгенологического прогрессирования поражения позвоночника, связанных с полом [7]. Авторы обнаружили, что как для мужчин, так и для женщин наличие исходных рентгенологических изменений и ожирение являются независимыми предикторами рентгенологического прогрессирования поражения позвоночника, которое определялось по увеличению mSASSS ≥2 единиц за 5 лет или по развитию новых синдесмофитов. Как курение, так и высокий уровень СРБ были значимыми прогностическими факторами у мужчин [5]. Согласно нашим данным, у мужчин с ранним аксСпА исходно уровень СРБ был выше, чем у женщин, однако различий по прогрессированию СИ за 3 года наблюдения не было обнаружено.

Заключение

Таким образом, в течение 3 лет наблюдения нам не удалось обнаружить значимого влияния активности аксСпА и пола на рентгенологическое прогрессирование поражения КПС, более того, у отдельных пациентов выявлена возможность обратного развития структурных

изменений КПС. С учетом низкой скорости прогрессирования заболевания в целом требуется более длительное наблюдение, а также анализ влияния фармакотерапии и других факторов на прогрессирование изменений в аксиальных структурах при аксСпА.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках фундаментальной научной темы «Патогенетические особенности и персонализированная терапия анкилозирующего спондилита и псориатического артрита», номер темы НИОКР АААА-А19-119021190147-6.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): Validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):777-783. doi: 10.1136/ard.2009.108233
- Румянцева ДГ, Дубинина ТВ, Демина АБ, Смирнов АВ, Эрдес Ш. Сравнительный анализ основных клинических проявлений у мужчин и женщин с ранним аксиальным спондилоартритом. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(4):440-444. [Rumyantseva DG, Dubinina TV, Demina AB, Smirnov AV, Erdes S. Comparative analysis of main clinical manifestations in males and females with early axial spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(4):440-444 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-440-444
- Tournadre A, Pereira B, Lhoste A, Dubost JJ, Ristori JM, Claudepierre P, et al. Differences between women and men with recent-onset axial spondyloarthritis: results from a prospective multicenter French cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(9):1482-1489. doi: 10.1002/acr.22001
- Ward MM, Hendrey MR, Malley JD, Learch TJ, Davis JC Jr, Reveille JD, et al. Clinical and immunogenetic prognostic factors for radiographic severity in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(7):859-866. doi: 10.1002/art.24585
- Deminger A, Klingberg E, Geijer M, Göthlin J, Hedberg M, Rehnberg E, et al. A five-year prospective study of spinal radiographic progression and its predictors in men and women with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):162. doi: 10.1186/s13075-018-1665-1
- Deodhar A, Strand V, Kay J, Braun J. The term 'non-radiographic axial spondyloarthritis' is much more important to classify than to diagnose patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:791-794. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208852
- Baraliakos X, Listing J, von der Recke A, Braun J. The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis: Differences between genders and appearance of characteristic radiographic features. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13(5):383-387. doi: 10.1007/s11926-011-0192-8
- Wanders AJ, Landewé RB, Spoorenberg A, Dougados M, van der Linden S, Mielants H, et al. What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials filter. *Arthritis Rheum.* 2004;50(8):2622-2632. doi: 10.1002/art.20446
- Эрдес ШФ, Румянцева ДГ, Смирнов АВ. Оценка прогрессирования аксиального спондилоартрита на ранних стадиях болезни в реальной клинической практике: возможности использования суммарного счета рентгенологического сакроилита. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(4):461-465. [Erdes SF, Rumyantseva DG, Smirnov AV. Evaluation of the progression of axial spondyloarthritis in the early stages of the disease in real clinical practice: The possibilities of using the summary score of radiographic sacroiliitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(4):461-465 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-461-465
- Rios Rodriguez V, Hermann KG, Weiß A, Listing J, Haibel H, Althoff C, et al. Progression of structural damage in the sacroiliac joints in patients with early axial spondyloarthritis during long-term anti-tumor necrosis factor treatment: Six-year results of continuous treatment with etanercept. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(5):722-728. doi: 10.1002/art.40786
- Dougados M, Sepriano A, Molto A, van Lunteren M, Ramiro S, de Hooge M, et al. Sacroiliac radiographic progression in recent onset axial spondyloarthritis: The 5-year data of the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(11):1823-1828. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211596
- Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, Stolwijk C, Dougados M, van den Bosch F, et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(8):1455-1461. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205178
- Ramiro S, Landewé R, van Tubergen A, Boonen A, Stolwijk C, Dougados M, et al. Lifestyle factors may modify the effect of disease activity on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: A longitudinal analysis. *RMD Open.* 2015;1(1):e000153. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000153

Тимохина Д.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1684-1213>

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

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

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

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

Влияние поздней диагностики на выживаемость и риск развития сосудистых осложнений у пациентов с артериитом Такаясусу

И.Э. Бородина^{1,2}, А.А. Попов², Л.А. Шардина²

¹ГАОУ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»
620102, Российская Федерация,
Екатеринбург,
ул. Волгоградская, 185
²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России
620014, Российская Федерация,
Екатеринбург,
ул. Репина, 3

¹Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1
620102, Russian Federation, Yekaterinburg,
Volgogradskaya str., 185
²Ural State Medical University
620014, Russian Federation, Yekaterinburg,
Repina str., 3

Контакты: Бородина Ирина Эдуардовна,
borodysik@mail.ru

Contacts:
Irina E. Borodina,
borodysik@mail.ru

Поступила 02.06.2021
Принята 25.10.2021

Цель исследования – проанализировать влияние поздней диагностики на выживаемость и риск развития сосудистых осложнений у пациентов с артериитом Такаясусу (АТ).

Материал и методы. Обследованы 183 больных АТ, проходивших лечение в Свердловской областной клинической больнице № 1 в период с 01.01.1979 по 31.04.2018. Среди них было 139 женщин и 44 мужчины с медианой возраста на момент установления диагноза 35 [24; 44] и 34 [26,5; 42] года и медианой промежутка от появления первых симптомов до установления диагноза 3 [1; 7] и 4 [1,5; 8] года соответственно. Диагноз АТ соответствовал критериям АСР (1990).

Результаты. За период наблюдения отмечен 31 летальный исход (у 18 мужчин и 13 женщин). Медиана возраста смерти женщин составила 36 [32–44] лет, мужчин – 50 [40–57] лет. Сердечно-сосудистые осложнения были зафиксированы у 72 пациентов (у 27 мужчин и 45 женщин). В структуре сосудистых осложнений преобладало острое нарушение мозгового кровообращения, наблюдавшееся у 31 (43%) больного, включая ишемический инсульт у 24 (35%), транзиторную ишемическую атаку у 3 (3%) и геморрагический инсульт у 4 (6%). Тромбозы артерий различного калибра зарегистрированы в 32 (44%) случаях. У 162 (88,5%) пациентов диагноз был установлен более чем через полгода от появления первых симптомов. При первичном обращении у 71 (39%) пациента первоначальный диагноз был ошибочен. Наиболее часто имевшаяся у них симптоматика расценивалась как проявление артериальной гипертензии (в 18% случаев). Промежуток от появления симптомов АТ до постановки диагноза, составлявший 4 года и более, ассоциировался со значительным повышением вероятности сердечно-сосудистых событий (отношение шансов (ОШ) – 1,8; 95%-й доверительный интервал (ДИ): 1,07–3,34) и преждевременной смерти к 5-му году наблюдения (ОШ=2,9; 95% ДИ: 1,27–6,55).

Заключение. В анализируемой ретроспективной когорте поздняя верификация диагноза и позднее начало терапии АТ ассоциировались с повышенным риском преждевременной смерти и тяжелых сосудистых осложнений, описанным ранее в других выборках. Своевременная постановка диагноза и как можно более раннее назначение соответствующей терапии могут предотвратить прогрессирование заболевания и развитие инвалидизирующих осложнений.

Ключевые слова: поздняя диагностика, артериит Такаясусу

Для цитирования: Бородина И.Э., Попов А.А., Шардина Л.А. Влияние поздней диагностики на выживаемость и риск развития сосудистых осложнений у пациентов с артериитом Такаясусу. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):720–726.

THE EFFECT OF LATE DIAGNOSIS ON SURVIVAL AND RISK OF VASCULAR COMPLICATIONS IN TAKAYASU'S ARTERITIS PATIENTS

Irina E. Borodina^{1,2}, Artem A. Popov², Lubov A. Shardina²

Aim. To assess the effect of late diagnosis on survival and risk of vascular complications in Takayasu's arteritis (TA) patients.

Methods. 183 patients with TA who were treated at the Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1 during the period from 01.01.1979 to 31.04.2018 were examined. There were 139 women and 44 men included, median age at the time of diagnosis being 35 [24; 44] years in females and 34 [26.5; 42] years in males and a median interval from the first symptoms onset to the diagnosis of 3 [1; 7] and 4 [1.5; 8] years respectively. The diagnosis of TA met the ACR criteria (1990).

Results. During the follow-up period, 31 deaths were observed (18 in males and 13 in females). The median age of death for women was 36 [32–44] years, for men – 50 [40–57] years. Cardiovascular complications were recorded in 72 patients (27 men and 45 women). Vascular complications and namely acute cerebrovascular accident observed in 31 (43%) patients, including ischemic stroke in 24 (35%), transient ischemic attack in 3 (3%) and hemorrhagic stroke in 4 (6%) were the most frequent. Arterial thromboses were registered in 32 (44%) cases. In 162 (88.5%) patients, the diagnosis was established more than six months after the appearance of the first symptoms.

At the primary physician visit in 71 (39%) patients, the initial diagnosis was erroneous. The most common symptoms they had were regarded as a manifestation of arterial hypertension (in 18% cases). 4 years or more interval from the onset of TA symptoms to diagnosis was associated with a significant cardiovascular events odds increase (OR=1.8; 95% CI: 1.07–3.34) and premature death by the 5th year of follow-up (OR=2.9; 95% CI: 1.27–6.55).

Conclusion. In the retrospective TA cohort setting, late diagnosis verification and delayed treatment initiation were associated with an increased risk of premature death and severe vascular complications, described earlier in other samplings. Timely diagnosis and as early as possible appropriate treatment administration can prevent the disease progression and disabling complications occurrence.

Keywords: late diagnosis, Takayasu's arteritis

For citation: Borodina IE, Popov AA, Shardina LA. The effect of late diagnosis on survival and risk of vascular complications in Takayasu's arteritis patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):720–726 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-720-726

Артериит Такаюсу (АТ) – системный васкулит с поражением крупных сосудов, который, как правило, поражает пациентов моложе 50 лет и характеризуется артериитом, часто гранулематозным, с преимущественным вовлечением аорты и ее ветвей [1, 2]. Распространенность АТ варьирует от 0,8 до 2,6 случая на 1 млн в зависимости от региона проживания и этнической группы [3–6].

В последние годы отмечен существенный прогресс в изучении факторов риска, этиологии, патогенеза, совершенствовании диагностики и лечения АТ. Существует несколько гипотез возникновения АТ. Описаны случаи дебюта заболевания после перенесенной стрептококковой и вирусной инфекций, а также туберкулеза. Гормональную гипотезу возникновения болезни в определенной мере подтверждает превалирование женщин среди больных АТ. Обсуждается влияние генетических факторов [7–12]. АТ рассматривают как типичную болезнь HLA I класса, в отличие от гигантоклеточного артериита, который связывают с HLA II класса [13, 14].

Согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) 1990 г., АТ диагностируют при наличии трех и более следующих признаков (чувствительность – 90,0%; специфичность – 97,8%): 1) возраст начала заболевания до 40 лет; 2) синдром перемежающейся хромоты (слабость и боли в мышцах конечностей при движениях); 3) ослабление пульса на одной или обеих плечевых артериях; 4) разница в показателях уровня артериального давления более 10 мм рт. ст. на плечевых артериях; 5) шум на подключичных артериях или на брюшной аорте; 6) изменения по данным ангиографии – сужение просвета или окклюзия аорты, ее крупных ветвей в проксимальных отделах верхних и нижних конечностей, – не связанные с атеросклерозом, фибромускулярной дисплазией и другими явными причинами [12, 15].

Как правило, пациенты в первую очередь обращаются к участковым терапевтам с разными жалобами, начиная от выраженной слабости до более различного характера и локализации. Неспецифичность клинических симптомов, отсутствие у врачей настороженности в отношении АТ могут приводить к ошибочным диагнозам, частота которых при первичном осмотре может достигать 80,7% [16]. Диагноз АТ в 80% случаев верифицируется лишь через 2–11 лет со времени появления первых симптомов заболевания [17, 18]. Между тем позднее направление к ревматологу и, следовательно, позднее начало адекватной терапии могут стать причиной ухудшения прогноза вследствие развития сосудистых осложнений, способных привести к стойкой утрате трудоспособности или смерти в молодом возрасте. Описаны клинические случаи, когда несвоевременная постановка диагноза приводила к таким осложнениям, как полная окклюзия брюшной аорты, множественные поражения артерий с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка [19, 20].

Цель настоящей работы – анализ влияния сроков верификации диагноза на выживаемость и риск развития сосудистых осложнений у пациентов с артериитом Такаюсу.

Материалы и методы

В ретроспективное когортное исследование включены 183 больных АТ, находившихся на стационарном лечении в Свердловской областной клинической больнице № 1 в период с 1979 по 2018 г. Среди них было 139 женщин

и 44 мужчины. Медиана возраста на момент установления диагноза составила 35 [24; 44] и 34 [26,5; 42] года, медиана продолжительности заболевания – 10 [4; 18] и 7 [4; 14,5] лет соответственно.

Оценивали время от появления клинической симптоматики до верификации диагноза АТ и до развития основных нежелательных кардиоваскулярных событий (МАСЕ, major adverse cardiovascular events), к которым относили: инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения (инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА)), развитие тромбоза крупных артерий и/или наступление летального исхода от кардиоваскулярных причин, а также венозные тромбозы.

Верификацию диагноза АТ проводили в соответствии с критериями ACR (1990) [15] с применением стандартных методов ультразвуковой доплерографии, ангиографии, компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии, прижизненного и аутопсийного морфологического исследования [12, 15, 17].

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась в среде Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США; лицензия № JPZ904I805602ARCN25ACD-6). Количественные данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей.

Статистическая значимость различий между группами определялась с помощью критерия Манна – Уитни, при сопоставлении долей применяли точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки и определения предикторов выживаемости использована регрессионная модель Кокса.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 9 от 23.11.2018).

Результаты

Медиана промежутка от появления первых симптомов до постановки диагноза в целом по группе достигала 4 [1; 9] лет, у женщин – 3 [1; 7] года, у мужчин – 4 [1,5; 8] года. Наиболее часто встречались 1-й и 5-й типы пораженных артерий по классификации R. Mori-waki и соавт. [21]), вовлекались подключичные (55%), сонные (53%) и почечные артерии (42%). Поражение сосудов чаще всего было представлено стенозом (51%). У 21 (11,5%) пациента диагноз был установлен менее чем через полгода от появления первых симптомов, и лишь у 2 пациентов из 21 АТ был диагностирован при первом обращении. У 162 (88,5%) больных диагноз был установлен более чем через полгода после появления первых симптомов.

У 78 (43%) из них в медицинских документах перечислены первые симптомы, но диагноз не был сформулирован при обращении. Только 13 (7%) больных при возникновении первых симптомов не обращались к врачу. При первом обращении к врачу у 71 (39%) пациента первоначальный диагноз был ошибочен. При наличии зафиксированных в первичной документации симптомов, достаточных для подозрения на АТ, наиболее часто были диагностированы артериальная гипертензия (18%), остеохондроз различных отделов позвоночника

(14%), нейроциркуляторная дистония (5,6%), ишемическая болезнь сердца (5%). Кроме того, в картах пациентов в качестве причин появления симптомов зафиксированы: рецидивирующая герпетическая инфекция (1,4%); синдром раздраженного кишечника (1,4%); головные боли напряжения (3%); облитерирующий тромбангиит (1,4%); мультифокальный атеросклероз (3%); плечелопаточный периартрит (1,4%); острое нарушение мозгового кровообращения (4%); синкопальное состояние (1,4%); узловая эритема (1,4%); мигрень (1,4%); бластоцитоз (1,4%); синдром Рейно (1,4%); фибромышечная дисплазия обеих почечных артерий (1,4%); язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (3%); хронический септический эндокардит (1,4%); ревматическая лихорадка (3%); лихорадка неуточненного генеза (4%); недифференцированный артрит (1,4%); реактивный артрит (3%); интерстициальный нефрит (1,4%); хронический гломерулонефрит (1,4%); аднексит (1,4%); кишечный свищ (1,4%); хронический панкреатит (1,4%); хронический колит (1,4%), и др.

За период наблюдения был зафиксирован 31 случай смерти пациентов с АТ (18 мужчин, 13 женщин).

Таблица 1. Причины смерти пациентов с артериитом Такаёсу

Причины смерти	n (%)
Сосудистые осложнения (n=16 – 52%)	
ОНМК	9 (29%)
ТЭЛА	2 (6,5%)
Сердечная декомпенсация	2 (6,5%)
Острая почечная недостаточность вследствие тромбоза брюшной аорты	1 (3,2%)
Инфаркт миокарда	2 (6,5%)
Массивная кровопотеря (n=4 – 13%)	
Несостоятельность швов сосудистого анастомоза	1 (3,2%)
Разрыв расслаивающей аневризмы дуги аорты	1 (3,2%)
Разрыв расслаивающей аневризмы брюшной аорты	2 (6,5%)
Инфекционные осложнения (n=7 – 22%)	
Крупноочаговая бронхопневмония	1 (3,2%)
Абсцедирующая бронхопневмония	1 (3,2%)
Гнойный медиастинит	1 (3,2%)
Гангрена тонкой кишки вследствие ишемии кишечника	1 (3,2%)
Перитонит	3 (9,6%)
Иные причины (n=4 – 13%)	
Злокачественное новообразование печени	1 (3,2%)
Отравление ядом	1 (3,2%)
Неуточненная причина	2 (6,5%)

Примечание: ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

Таблица 2. Структура сердечно-сосудистых осложнений артериита Такаёсу (n=72)

Сердечно-сосудистые события	Число случаев, n (%)
Тромбоз артерий	32 (44%)
ОНМК	31 (43%)
ОКС	14 (20%)
Тромбоз вен	9 (1,2%)
Тромбоз шунтов	6 (8%)
Разрывы аневризм крупных артерий	4 (5%)

Примечание: ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОКС – острый коронарный синдром

Медиана возраста смерти женщин составила 36 [32–44] лет, мужчин – 50 [40–57] лет; медиана продолжительности болезни к моменту смерти с момента установления диагноза – соответственно 6,5 [3–16] и 5 [3–10] лет.

Наиболее частыми причинами смерти при АТ стали сосудистые тромботические осложнения, наблюдавшиеся в 16 (52%) случаях, массивная кровопотеря – в 4 (13%), инфекционные осложнения – в 7 (22%), иные причины – в 4 (13%) (табл. 1).

Всего за период наблюдения было зафиксировано 72 клинически значимых сердечно-сосудистых события: 27 – у мужчин, 45 – у женщин. Медиана возраста дебюта заболевания в этой группе составила 33 [26; 43] года, медиана длительности заболевания до развития осложнения – 10 [5; 20] лет, медиана возраста на момент развития МАСЕ – 38 [30; 49,5] лет. В структуре МАСЕ преобладало острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), наблюдавшееся у 31 (43%) больного, включая ишемический инсульт у 24 (35%), ТИА – у 3 (3%), геморрагический инсульт – у 4 (6%). Тромбозы артерий различного калибра зарегистрированы в 32 (44%) случаях (табл. 2). У 15 (25%) из 72 пациентов отмечались повторные эпизоды сердечно-сосудистых событий.

Влияние поздней диагностики АТ и позднего начала терапии на развитие МАСЕ представлено на рисунке 1. Поскольку медиана срока от возникновения симптомов до верификации диагноза АТ в данной когорте составила 4 года, в группу 1 включены лица, у которых от момента появления симптомов до установления диагноза прошло менее 4 лет. У пациентов группы 2 этот промежуток составлял 4 года и более. В течение первых 5 лет наблюдения МАСЕ значимо чаще развивались у пациентов с поздним диагнозом и поздним началом патогенетического лечения по сравнению с начавшими лечение менее чем через 4 года после появления первых симптомов АТ ($p=0,047$).

У пациентов группы 2 статистически значимо выше было как общее число МАСЕ ($p=0,033$), так и число летальных исходов ($p=0,008$) (табл. 3).

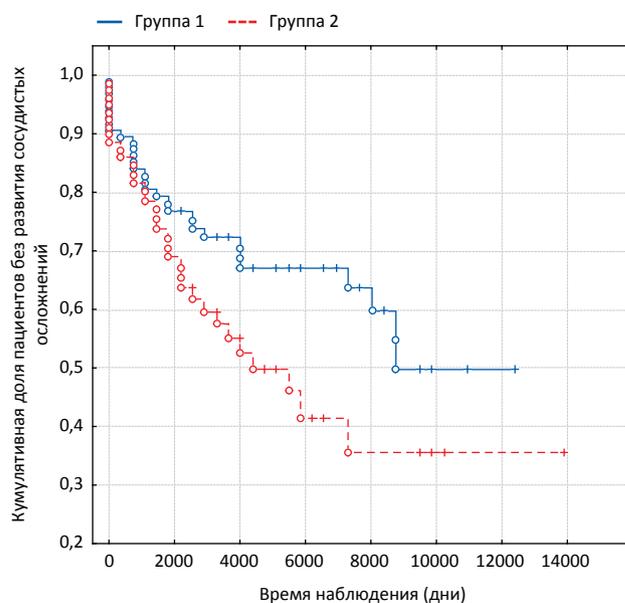


Рис. 1. Влияние срока установления диагноза на развитие первого МАСЕ

Таблица 3. Влияние поздней диагностики на выживаемость больных

Показатели	Группа 1 (n=85)	Группа 2 (n=98)	p
Возраст при включении в когорту, годы, Me [25-й; 75-й перцентиль]	37 [29; 46]	30,5 [21; 40]	0,0018
Общее число MACE	40 (47%)	32 (33%)	0,033
Общее число летальных исходов	21 (25%)	10 (10%)	0,008

Примечание: MACE – основные нежелательные кардиоваскулярные события (major adverse cardiovascular events)

Аналогично на общую выживаемость пациентов влияли позднее подтверждение диагноза АТ и позднее начало лечения (рис. 2).

При общей 5-летней выживаемости пациентов с АТ, равной 92%, в изучаемой когорте поздняя верификация диагноза и позднее начало терапии ассоциировались с повышением вероятности сосудистых осложнений, преимущественно артериальных тромбозов, а также преждевременной смерти.

Обсуждение

Ранний диагноз и своевременное начало лечения – одна из парадигм современной ревматологии [4]. Длительный промежуток с момента возникновения первых симптомов до начала терапии является неблагоприятным прогностическим фактором практически для всех заболеваний внутренних органов. Диагностические трудности могут быть обусловлены как атипичным или малосимптомным течением АТ в дебюте заболевания, так и недостаточным знанием особенностей клинической картины АТ врачами первичного звена здравоохранения. Среди симптомов АТ врачи чаще всего «недооценивали» каротидию [18]. По данным J. Mason [22], задержка в установлении диагноза продолжается до развития клинически выраженного поражения подключичных артерий.

В настоящем исследовании время от первых симптомов до установления диагноза более 4 лет также было неблагоприятным фактором, отрицательно влияющим на выживаемость пациентов с АТ. В подавляющем большинстве случаев задержка диагностики определялась отсутствием отраженных в медицинской документации действий врача первичного контакта по подтверждению или исключению АТ при наличии зафиксированного самим врачом перечня симптомов, достаточного для установления диагноза АТ [1, 8, 15]. То есть для своевременной диагностики системного васкулита необходимо не только наличие высокотехнологичных методов инструментальной диагностики, но и в первую очередь качественный сбор и анализ жалоб, данных анамнеза и тщательный физикальный осмотр в полном объеме, предусмотренном действующими клиническими рекомендациями [17].

Ранее на выборке из китайской когорты пациентов с АТ было показано, что увеличение времени от появления симптомов заболевания до подтверждения диагноза ассоциировалось с возрастанием риска кардиоваскулярных осложнений, что подтверждает важность ранней диагностики АТ для своевременного назначения адекватной терапии [23]. По данным M. Zimba и соавт., в 55% случаев диагноз АТ удавалось верифицировать только при аутопсии пациентов с АТ. В 42,4% случаев прижизненных диагностических ошибок причиной симптомов считали атеросклероз различной локализации, в то время как наиболее частыми непосредственными причинами смерти являлись септический шок вследствие некроза

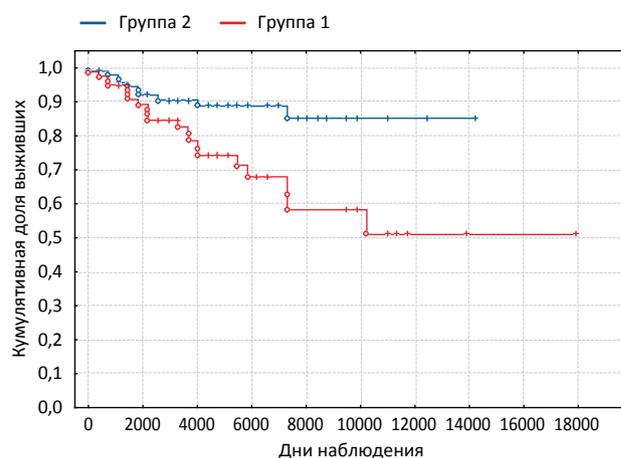


Рис. 2. Влияние срока установления диагноза АТ на выживаемость

кишечника, геморрагический шок при разрыве аневризм и острая сердечная недостаточность вследствие развившегося инфаркта миокарда [24]. При рутинных патологоанатомических исследованиях ни аорта, ни магистральные артерии часто не подвергались микроскопическому исследованию. Описаны серии клинических наблюдений, когда поздняя диагностика заболевания была ассоциирована с риском развития тромбоза брюшного отдела аорты, повторных ишемических инсультов [19, 20]. В последнее десятилетие XX века в Российской Федерации диагноз АТ ставился в среднем через 5 лет после появления первых симптомов – как правило, уже на этапе необратимых изменений артерий, ассоциированных с высоким риском развития сосудистых осложнений и ухудшением прогноза [25, 26]. Ретинопатия, задержка постановки диагноза и поражение нисходящей грудной аорты были ассоциированы с более частой имплантацией стентов ($p < 0,05$) у пациентов с АТ [27]. Задержка в постановке диагноза более 12 месяцев ассоциировалась с более частым проведением различных хирургических вмешательств, включая ангиопластику [28].

В то же время в исследовании A. Malek Mahdavi и соавт. [29] более молодой возраст пациентов на момент выявления заболевания и более длительная задержка постановки диагноза были ассоциированы со стойкой ремиссией АТ. Авторы предполагают, что связь между задержкой в постановке диагноза и ремиссией можно объяснить более легким течением заболевания у пациентов с поздней верификацией диагноза. В ряде исследований поздний диагноз АТ не влиял на выживаемость [30].

Наиболее типична задержка верификации диагноза АТ у мужчин и у лиц в возрасте 40 лет и старше [31, 32]. Также у мужчин наиболее часто наблюдались ошибки прижизненной диагностики [24]. У детей младше 10 лет задержка диагностики АТ отмечалась чаще, чем в возрасте старше 10 лет и у подростков [33].

Постепенное развитие изменений артерий и формирование коллатерального кровообращения приводит к отсутствию четкой корреляции между клинической картиной и тяжестью поражения артерий, а неспецифичность клинических симптомов может приводить к ошибочным диагнозам фибромышечной дисплазии сосудов, атеросклероза артерий (несмотря на молодой возраст пациентов и отсутствие факторов риска), инфекционных и неопластических процессов, врожденных аномалий сосудов. Описан случай поздней диагностики АТ у пациента без единого признака недостаточности мозгового кровообращения вследствие формирования выраженного коллатерального кровотока [34]. Еще в одной работе при появлении первых симптомов АТ доля ошибочных диагнозов составила 26,8%, наиболее частыми из них были коарктация аорты и ревматическая лихорадка. В число ошибочных заключений также вошли боль в конечностях, спондилоартрит, ювенильный идиопатический артрит, артериовенозная мальформация позвоночника, узелковый полиартериит и лихорадка неясного генеза [35]. Немаловажным фактором, способствующим поздней диагностике, является и то, что врачи воспринимают заболевание как редкое.

Сложность ранней диагностики определяется и нюансами клинического течения заболевания с характерной морфологической стадийностью [36]. Острая стадия АТ характеризуется экссудативным воспалением с локализацией в адвентиции и средней оболочке (прежде всего в области *vasa vasorum*) аорты или крупных артериальных сосудов, эластофагией — разрушением (разволокнением и фрагментацией) — эластических волокон с деструкцией внутренней эластической мембраны, некрозом гладкомышечных клеток сосудистой стенки и образованием пристеночных тромбов. Быстрое формирование коллатералей может обусловить достаточно длительное отсутствие симптомов ишемии [5]. На ранней стадии («стадия сохранного пульса») пациенты предъявляют крайне неспецифические жалобы на слабость, недомогание, субфебрильную температуру, снижение аппетита, массы тела [1, 5]. Для подострой стадии характерны гранулематозный пери- и мезартериит (продуктивное воспаление с образованием гранулем из макрофагов, эпителиоидных, плазматических и (редко) гигантских клеток) и утолщение внутренней оболочки сосудов за счет пролиферации интимы. Характерные клинические симптомы АТ (боль в области пораженного сосуда, субъективные или объективные симптомы сосудистой недостаточности) отмечаются при активном вовлечении в воспалительный процесс сосудистой стенки [16].

Склеротическая стадия представляет собой исход воспалительного процесса в виде грубого рубцового склероза стенки сосуда, склероза адвентиции и стенозирования [37, 38].

В классическом понимании клиницистов АТ — это комплекс таких симптомов, как ослабление пульса

на одной или обеих плечевых артериях, разница в показателях уровня артериального давления более 10 мм рт. ст. на плечевых артериях, наличие шумов на подключичных артериях или брюшной аорте [16]. Однако АТ может дебютировать инфарктом миокарда, острым тромбозом сетчатки глаза, артериальной гипертензией, внезапной потерей зрения, симптоматикой, имитирующей рассеянный склероз [39]. В то же время современные доступные методы визуализации позволяют достаточно оперативно провести верификацию диагноза в случае подозрения на АТ [17, 21].

Вплоть до начала 50-х годов XX века в литературе встречались лишь единичные сообщения, характеризующие клиническую картину АТ. Впервые в СССР С.П. Абугова [40] и Д.Н. Джигладзе [41] независимо друг от друга опубликовали детальные описания клинической картины данного заболевания, поэтому к моменту начала формирования анализируемой когорты в 1979 г. АТ был уже достаточно подробно описан. В настоящий анализ включены лишь пациенты, соответствующие критериям ACR (1990) на момент верификации диагноза. В то же время у больных с отсроченным диагнозом в первичной документации отсутствовали качественное описание клинической картины, данные оценки сосудов и соответствующий план обследования.

Таким образом, в анализируемой ретроспективной когорте поздняя верификация и позднее начало терапии АТ ассоциировались с повышенным риском преждевременной смерти и тяжелых сосудистых осложнений, который был описан и в других выборках. Своевременная постановка диагноза и как можно более раннее начало адекватной терапии, особенно с появлением генно-инженерных биологических препаратов, могут замедлить и даже предотвратить прогрессирование заболевания и развитие инвалидизирующих осложнений, а также улучшить качество жизни пациента [6, 42]. Внедрение порядков оказания медицинской помощи, критериев оценки качества работы врача, его диагностических и лечебных действий призвано уменьшить число диагностических ошибок и повысить эффективность терапии АТ.

Ограничение исследования: ретроспективный характер настоящего исследования связан с некоторыми ограничениями, включая неполные данные и нестандартизованный объем обследования.

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. Арабидзе ГГ, Абугова СП, Матвеева ЛС. Клинические аспекты болезни Такаюсу (215 наблюдений). *Терапевтический архив*. 1980;5:124-129. [Arabidze GG, Abugova SP, Matveeva LS. Clinical aspects of Takayasu's disease (215 observations). *Terapevticheskii arkhiv*. 1980;5:124-129 (In Russ.).]
2. Aydin SZ, Yilmaz N, Akar S. Assessment of disease activity and progression in Takayasu's arteritis with Disease Extent Index

Takayasu. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(10):1889-1893. doi: 10.1093/rheumatology/keq171

3. Абдуллаева МА, Муйдинова ЕГ, Таиров ШВ. Влияние терапии экватором и тессироном на клиническую симптоматику и функциональное состояние эндотелия сосудов у больных с неспецифическим аортоартериитом. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2015;3:40-46. [Abdullaeva MA, Mujdinova EG,

- Tairova ShM. Effect of therapy with equator and tessiron on clinical symptoms and functional state of the vascular endothelium in patients with nonspecific aortoarteritis. *Nauka mododykh (Eruditio Juvenium)*. 2015;3:40-46. (In Russ.).
4. Nazareth R, Mason JC. Takayasu arteritis: Severe consequences of delayed diagnosis. *QJM*. 2011;104(9):797-800. doi: 10.1093/qjmed/hcq193
 5. Numano F, Kobayashi Y. Takayasu arteritis – beyond pulselessness. *Intern Med*. 1999;38(3):226-232. doi: 10.2169/internalmedicine.38.226
 6. Park SJ, Kim HJ, Park HJ, Hann HJ, Kim KH, Han S, et al. Incidence, prevalence, mortality and causes of death in Takayasu Arteritis in Korea – A nationwide, population-based study. *Int J Cardiol*. 2017;235:100-104. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.02.086
 7. Волосников ДК, Глазырина ГА, Серебрякова ЕН, Колядина НА, Васильева ЕИ, Летягин ЕИ. Неспецифический аортоартериит (артериит Такаюсу) у детей и подростков: обзор литературы и описание клинического случая. *Трудный пациент*. 2015;2(13):36-39. [Volosnikov DK, Glazyrina GA, Serebrjakova EN, Koljadina NA, Vasil'eva EI, Letjagin EI. Nonspecific aortoarteritis (Takayasu's arteritis) in children and adolescents: Literature review and case report. *Difficult patient*. 2015;2(13):36-39 (In Russ.).]
 8. Abularrage CJ, Slidell MB, Arora S. Takayasu disease. *Rutherford Vasc Surg*. 2009;78(2):100-106.
 9. Darmochwał-Kolarz D, Chara A, Korzeniewski M, Leszczyńska-Gorzela B, Oleszczuk J. Zespół Takayasu w ciąży – Opis przypadku [Takayasu's arteritis in pregnancy – A case report]. *Ginekolog Pol*. 2014;85(1):62-65. doi: 10.17772/gp/1693
 10. Watanabe R, Ishii T, Nakamura K, Shirai T, Fujii H, Saito S, et al. Ulcerative colitis is not a rare complication of Takayasu arteritis. *Mod Rheumatol*. 2014;24(2):372-373. doi: 10.3109/14397595.2013.854045
 11. Mehra NK, Jaini R, Balamurugan A, Kanga U, Prabhakaran D, Jain S, et al. Immunogenetic analysis of Takayasu arteritis in Indian patients. *Int J Cardiol*. 1998;66 Suppl 1:S127-S132; discussion S133. doi: 10.1016/s0167-5273(98)00160-0
 12. Numano F. Hereditary factors of Takayasu arteritis. *Heart Vessels Suppl*. 1992;7:68-72. doi: 10.1007/BF01744547
 13. Бекетова ТВ, Насонов ЕЛ. Инновационные методы лечения артериита Такаюсу: В фокусе ингибиторы интерлейкина 6. Собственный опыт применения тоцилизумаба обзор литературы. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(5):536-548. [Beketova TV, Nasonov EL. Innovative treatments for Takayasu's arteritis: A focus on interleukin-6 inhibitors. The authors experience with tocilizumab and a review of literature. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):536-548 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2017-536-548
 14. Vargas-Alarcón G, Soto ME, Pérez-Hernández N, Cicero-Sabido R, Ramírez E, Alvarez-León E, et al. Comparative study of the residues 63 and 67 on the HLA-B molecule in patients with Takayasu's arteritis and tuberculosis. *Cell Biochem Funct*. 2008;26(7):820-823. doi: 10.1002/cbf.1505
 15. Souza W, Carvalho JF. Diagnostic and classification criteria of Takayasu arteritis. *J Autoimmun*. 2014;48:79-83. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.012
 16. Покровский АВ, Зотиков АЕ, Юдин ВИ. Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаюсу). М.:ИРИСЪ;2002. [Pokrovsky AV, Zotikov AE, Yudin VI. Nonspecific aortoarteritis (Takayasu's disease). Moscow:IRIS;2002 (In Russ.).]
 17. Сивакова ОА, Чихладзе НМ, Балахонова ТВ, Федорова ВИ, Чазова ИЕ. Клинические проявления и особенности ультразвуковой диагностики неспецифического аортоартериита при синдроме поражения ветвей дуги аорты. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2007;2:59-66. [Sivakova OA, Chikhladze NM, Balakhonova TV, Fedorova VI, Chazova IE. Clinical and ultrasound features of non-specific aorto-arteriitis and aortic arch branch syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2007;6(2):59-65 (In Russ.).]
 18. Nazareth R, Mason JC. Takayasu arteritis: Severe consequences of delayed diagnosis. *QJM*. 2011;104(9):797-800. doi: 10.1093/qjmed/hcq193
 19. Kart-Koseoglu H, Yucel AE, Tasdelen A, Bovyat F. Delayed diagnosis of Takayasu's arteritis: Total abdominal aorta occlusion treated with axillo-bifemoral bypass. *J Rheumatol*. 2004;31(2):393-395.
 20. Stojanović M, Perić-Popadić A, Rašković S, Bolpačić J, Vučković M, Tomić Spirić V, et al. Late diagnosis of Takayasu arteritis with cardiac involvement: Case report. *SEE J Immunol*. 2015;20005. doi: 10.3889/seejim.2015.20005
 21. Moriwaki R, Noda M, Yajima M et al. Clinical manifestations of Takayasu arteritis in India and Japan--new classification of angiographic findings.
 22. Kim ESH, Beckman J. Takayasu arteritis: Challenges in diagnosis and management. *Heart*. 2018;104(7):558-565. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310848. 21. Mason J. Takayasu arteritis – Advances in diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(7):406-415. doi: 10.1038/nrrheum.2010.82
 23. Wang H, Lai B, Wu X, Han T, Chen H. Late diagnosis of Takayasu's arteritis with repeated attacks of heart failure and uncontrolled hypertension due to abdominal aortic thrombosis: Case report and review of the literature. *Blood Press*. 2015;24(6):333-339. doi: 10.3109/08037051.2015.1049423
 24. Zimba M. Clinico-pathological discrepancies and causes of death in Takayasu arteritis: A retrospective analysis of 60 fatal cases. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):10-13.
 25. Александров АС. О многообразии клинических проявлений болезни Такаюсу. *Верхневолжский медицинский журнал*. 2013;11(1):9-14. [Alexandrov AS. On the variety of clinical manifestations of Takayasu's disease. *Upper Volga Medical Journal*. 2013;11(1):9-14 (In Russ.).]
 26. Семенкова ЕН, Генералова СЮ. Некоторые клинические проблемы неспецифического аортоартериита. *Терапевтический архив*. 1998;70(11):50-53. [Semenkova EN, Generalova SYu. Some clinical problems of nonspecific aortoarteritis. *Terapevticheskii arkhiv*. 1998;70(11):50-53 (In Russ.).]
 27. Fan L, Yang L, Wei D, Ma W, Lou Y, Song L, et al. Clinical scenario and long-term outcome of childhood Takayasu arteritis undergoing 121 endovascular interventions: A large cohort over a fifteen-year period. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(11):1678-1688. doi: 10.1002/acr.24387
 28. Nazareth R, Mason JC. Takayasu arteritis: severe consequences of delayed diagnosis. *QJM*. 2011;104(9):797-800. doi: 10.1093/qjmed/hcq193.
 29. Malek Mahdavi A, Rashtchizadeh N, Kavandi H, Hajjalilo M, Kolahi S, Nakhjavani MR, et al. Clinical characteristics and long-term outcome of Takayasu arteritis in Iran: A multicentre study. *Turk J Med Sci*. 2020;50(4):713-723. doi: 10.3906/sag-1910-19
 30. Ishikawa K, Maetani S. Long-term outcome for 120 Japanese patients with Takayasu's disease. Clinical and statistical analyses of related prognostic factors. *Circulation*. 1994;90(4):1855-1860. doi: 10.1161/01.cir.90.4.1855
 31. Tomelleri A, Campochiaro C, Sartorelli S, Cavalli G, De Luca G, Baldissera E, et al. Gender differences in clinical presentation and vascular pattern in patients with Takayasu arteritis. *Scand J Rheumatol*. 2019;48(6):482-490. doi: 10.1080/03009742.2019.1581838
 32. Schmidt J, Kermani TA, Bacani AK, Crowson CS, Cooper LT, Matteson EL, et al. Diagnostic features, treatment, and outcomes of Takayasu arteritis in a US cohort of 126 patients. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(8):822-830. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.04.025
 33. Clemente G, Hilario MO, Lederman H, Silva CA, Sallum AM, Campos LM, et al. Takayasu arteritis in a Brazilian multicenter study: Children with a longer diagnosis delay than adolescents. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(3 Suppl 82):S128-S133.
 34. Byun S, Kwak HS, Lee CH. Late diagnosis of Takayasu arteritis with unusual development of collaterals in brain and upper extremities. *Am J Med Sci*. 2021;361(4):545-547. doi: 10.1016/j.amjms.2020.08.024

35. Clemente G, Silva CA, Sacchetti SB, Ferriani VPL, Oliveira SK, Sztajnbock F, et al. Takayasu arteritis in childhood: misdiagnoses at disease onset and associated diseases. *Rheumatol Int.* 2018;38(6):1089-1094. doi: 10.1007/s00296-018-4030-4
36. Шалыга ИФ, Козловская ТВ, Мартемьянова ЛА. Болезнь Такаясу. *Проблемы здоровья и экологии.* 2014;4(42):135-139. [Shalyga IF, Kozlovskaya TV, Martemyanova LA. Takayasu's disease. *Health and Ecology Issues.* 2014;4(42):135-139 (In Russ.)].
37. Vaideeswar P, Deshpande J. Pathology of Takayasu arteritis: A brief review. *Ann Pediatr Cardiol.* 2013;6 (1):52-58. doi: 10.4103/0974-2069.107235
38. Ishiyama Y, Eguchi K, Yokota K, Ikemoto T, Kario K. New-onset Takayasu's arteritis as acute myocardial infarction. *Intern Med.* 2018;57(10):1415-1420. doi: 10.2169/internalmedicine.9690-17
39. Ashjazadeh N, Shokouhyar S, Ostovan MA. Takayasu arteritis presenting as sudden onset vision loss simulates multiple sclerosis: A case report. *J Res Med Sci.* 2011;16(1):442-446.
40. Абугова СП. Болезнь отсутствия пульса. *Клиническая медицина.* 1957;35(1):112-116. [Abugova SP. Pulseless disease. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 1957;35(1):112-116 (In Russ.)].
41. Джибладзе ДН. Случай болезни отсутствия пульса. *Клиническая медицина.* 1957;35(1):115-117. [Dzhibladze DN. Pulseless disease case. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 1957;35(1):115-117 (In Russ.)].
42. Park SJ, Kim HJ, Park H, Hann HJ, Kim KH, Han S, et al. Incidence, prevalence, mortality and causes of death in Takayasu Arteritis in Korea – A nationwide, population-based study. *Int J Cardiol.* 2017;235:100-104. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.02.086

Бородина И.Э. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5636-5928>

Попов А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>;

Шардина Л.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3720-9193>

Уратснижающие препараты в лечении подагры: неизвестное об известном

Т.С. Паневин¹, М.С. Елисеев¹, 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: Паневин Тарас Сергеевич, tarasel@list.ru

Contacts: Taras Panevin, tarasel@list.ru

Поступила 01.03.2021
Принята 25.10.2021

Основным направлением лекарственной терапии подагры и других связанных с гиперурикемией заболеваний является длительное использование лекарственных средств, направленных на коррекцию уровня мочевой кислоты. Однако помимо уратснижающего действия, данные препараты могут обладать и другими благоприятными плеiotропными эффектами. В статье будут обсуждены дополнительные эффекты ингибиторов ксантиноксидазы, а также используемых для лечения сопутствующих подагре заболеваний препаратов, обладающих уратснижающим действием.

Ключевые слова: подагра, фибраты, тиазолидинионы, пиоглитазон, лозартан, архалофенат, аллопуринол, фебуксостат, бензбромарон

Для цитирования: Паневин ТС, Елисеев МС, Насонов ЕЛ. Уратснижающие препараты в лечении подагры: неизвестное об известном *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):727–737.

URATE-LOWERING DRUGS IN THE TREATMENT OF GOUT: THE UNKNOWN ABOUT THE KNOWN

Taras S. Panevin¹, Maxim S. Eliseev¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

The main direction of drug therapy for gout and other diseases associated with hyperuricemia is the long-term use of drugs aimed at correcting the level of uric acid. However, in addition to the urate-lowering effect, these drugs may have other beneficial pleiotropic effects. The article will discuss the additional effects of xanthine oxidase inhibitors, as well as drugs used to treat gout-related diseases that have urate-lowering effects.

Key words: gout, fibrates, thiazolidinediones, pioglitazone, losartan, arhalofenate, allopurinol, febusostat, benzbromarone

For citation: Panevin TS, Eliseev MS, Nasonov EL. Urate-lowering drugs in the treatment of gout: The unknown about the known. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):727–737 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-727-737

Введение

Гиперурикемия (ГУ) представляет собой увеличение концентрации мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови >420 мкмоль/л у мужчин или >360 мкмоль/л у женщин и является распространенным биохимическим отклонением. Она отражает перенасыщение внеклеточной жидкости уратами, концентрация которых превышает предел их растворимости (около 6,8 мг/дл, или 400 мкмоль/л), что предрасполагает к формированию кристаллов натриевой соли МК — моноурата натрия (МУН), а в результате — к развитию подагры, мочекаменной болезни и других заболеваний [1]. В большинстве случаев ГУ протекает бессимптомно, однако примерно в 20% случаев она приводит к подагре, являясь единственным доказанным на сегодняшний день патогенетическим фактором риска её возникновения [2]. Кроме того, как ГУ, так и подагра ассоциированы с развитием артериальной гипертензии (АГ), сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, снижением почечной функции, ожирением и метаболическим синдромом (МС), в том числе такими его компонентами, как сахарный диабет 2-го типа (СД 2) и дислипидемия [3–6]. АГ, МС, хроническая болезнь почек (ХБП), прием диуретиков и ацетилсалициловой кислоты, ожирение, злоупотребление алкоголем являются факторами риска ГУ, и их

коррекция — важнейшая составляющая профилактики и лечения подагры и ГУ [7, 8].

Среди наиболее часто используемых препаратов для лечения подагры и обладающих уратснижающим действием — аллопуринол и фебуксостат, а среди других — фенофибрат и лозартан, которые также включены в перечень лекарственных препаратов, рекомендованных для применения у пациентов с подагрой при наличии у них соответственно гипертриглицеридемии и АГ [9].

В последние годы стали появляться данные, расширяющие наши знания об этих препаратах, благодаря выявлению у них ранее неизвестных благоприятных эффектов. Настоящий обзор посвящён изучению «неклассических» эффектов некоторых уратснижающих препаратов, а также уратснижающих эффектов у препаратов, не используемых для лечения подагры.

Аллопуринол

Аллопуринол применяется уже более 60 лет и впервые был разработан как препарат, способный ингибировать деградацию 6-меркаптопурина, таким образом усиливая его химиотерапевтический эффект. В последующем, в 1966 году, аллопуринол был одобрен FDA для лечения подагры и стал первым зарегистрированным уратснижающим препаратом [10].

Основной механизм действия аллопуринола – ингибирование фермента ксантиноксидазы (КО), под действием которого происходит преобразование гипоксантина в ксантин, а ксантин в МК. Данный эффект, препятствующий синтезу МК, приводит к накоплению гипоксантина и ксантина, избыток которых реутилизируется через альтернативный путь синтеза пуриновых нуклеотидов до аденозина. Концентрация последнего повышается, что, как предполагается, может приводить к реализации его системного противовоспалительного действия, осуществляемого за счет передачи клеточных сигналов 4-го типа аденозиновых рецепторов [11]. Образование аденозина значительно увеличивается в очагах воспаления из-за высвобождения большого количества внутриклеточного АТФ поврежденными клетками [12]. Нейтрофилы способны как выделять аденозин, так и реагировать на него в зависимости от концентрации. В низких концентрациях аденозин способствует хемотаксису нейтрофилов и фагоцитозу, а в более высоких – ингибирует окислительный «взрыв», выработку медиаторов воспаления, включая фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин (ИЛ) 1β , ИЛ-6, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-12, и способствует синтезу противовоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-10, трансформирующий фактор роста (ТФР) β [13–15]. Возможно, именно противовоспалительное действие аллопуринола, помимо уратснижающего эффекта, лежит в основе его антиатерогенного эффекта, успешно реализуемого у пациентов с подагрой [16].

Помимо противовоспалительного, предполагается наличие у аллопуринола анальгетического эффекта. Известно, что в нормальных концентрациях МК является антиоксидантом, тогда как в высоких проявляются её прооксидантные свойства [17, 18]. В экспериментах *in vitro* показано, что в гидрофильной среде МК является мощным поглолителем активных форм кислорода (АФК) [19]. МК и ее предшественники могут защищать от окислительного повреждения нейронов, и у пациентов с подагрой отмечается меньшая вероятность развития болезни Паркинсона и рассеянного склероза [20]. В то же время высокая внутриклеточная концентрация МК оказывает негативное воздействие в качестве прооксиданта, что ассоциируется с повышенным синтезом АФК [21]. Так, небольшое исследование показало повышенную активность КО в сыворотке у пациентов с СД2 и дистальной диабетической нейропатией по сравнению с пациентами без СД2 [22]. А в опыте на крысах с индуцированной у них диабетической нейропатией было отмечено снижение боли при регулярном введении аллопуринола [23]. По-видимому, аденозин, который в большом количестве образуется в результате ингибирования КО, угнетает синаптическую активность и высвобождение норадреналина, дофамина, серотонина, ацетилхолина и глутамата, таким образом подавляя передачу боли к периферическим и центральным структурам нервной системы [24], что подтверждается в исследованиях на животных [25]. Кроме того, предполагается, что сам аллопуринол и его активный метаболит оксипуринол способны активировать аденозиновые рецепторы [26]. Уменьшение интенсивности боли может быть также обусловлено и снижением концентрации АФК.

В целом результаты исследований говорят о возможном наличии у аллопуринола антиноцицептивного эффекта, хотя точные механизмы его реализации, несомненно, требуют уточнения. Не ясно, вызывает ли аллопуринол

достаточное для реализации анальгетического эффекта повышение концентрации аденозина в центральной нервной системе (ЦНС). Необходимы исследования на моделях острой и хронической боли, вызванной АФК-ассоциированным воспалением.

Отмечено, что аллопуринол облегчает симптомы артрита независимо от снижения уровня МК на модели ревматоидного артрита у животных [27], что также подтверждает возможность наличия у него противовоспалительного и анальгетического эффекта. Аналогичные данные, показавшие противовоспалительные эффекты препарата, были отмечены у пациентов с МС, сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, ишемической цереброваскулярной болезнью, хронической обструктивной болезнью легких и заболеваниями печени, которые нередко сочетаются с подагрой [28].

Среди других возможных механизмов реализации противовоспалительного и анальгетического эффектов аллопуринола, помимо угнетения образования АФК, может быть снижение под действием препарата экспрессии провоспалительных молекул, таких как растворимая молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1, также известная как CD54), *in vitro* [29] и в моноцитах [30], а также ингибция активации сигнального пути NF- κ B [31], синтеза и реализации провоспалительного действия ФНО- α в макрофагах человека [32]. Кроме того, избыток АФК сопровождается активацией инфламмосомы NLRP3 [33], ключевой органеллы подагрического воспаления. Данная активация опосредуется белком, взаимодействующим с тиоредоксином (TXNIP). Активация инфламмосомы NLRP3 сочетается с окислительным стрессом. Эта ассоциация опосредована TXNIP и чувствительна к АФК [34]. Аллопуринол блокирует стимулирующие эффекты TXNIP и напрямую взаимодействует с редокс-активным доменом тиоредоксина (TRX), снижая активацию NLRP3 [35].

Интересные данные были получены при использовании аллопуринола у пациентов с некоторыми онкологическими заболеваниями. Известно, что у больных подагрой отдельные опухоли (мочевыводящих путей, пищеварительного тракта, лёгких и предстательной железы) выявляются чаще, что подтверждают данные нескольких эпидемиологических исследований [36–39]. В ретроспективном анализе популяционного исследования жителей Тайваня, наблюдаемых с 2000 по 2012 г., применение аллопуринола хотя бы в течение 1 года статистически значимо ассоциировалось со снижением риска рака предстательной железы на 34–36% (скорректированное отношение рисков (ОР) – 0,66; 95%-й доверительный интервал (ДИ): 0,46–0,93; $p=0,019$) [40], тогда как в ретроспективном анализе той же популяции среди 4 901 пациента с гепатоцеллюлярной карциномой статистически значимой связи между приёмом аллопуринола в анамнезе и снижением риска развития опухоли отмечено не было [41]. Несомненно, механизмы реализации возможного противоопухолевого эффекта требуют дальнейшего глубокого изучения с целью оценки необходимости коррекции ГУ.

Фебуксостат

Фебуксостат является непуриновым селективным ингибитором КО с сильным антиоксидантным и плейотропными эффектами, включая противовоспалительный [42], антифибротический [43] и ингибирующий ангиогенез

[44]. Положительные эффекты фебуксостата, как и аллопуринола, могут быть обусловлены ингибированием КО.

На модели доброкачественной гиперплазии предстательной железы крысы на фоне терапии фебуксостатом по 10 мг/кг/сут *per os* в сравнении с монотерапией тестостероном [45] отмечено статистически значимое снижение тестостерон-индуцированного окислительного стресса за счёт ингибирования перекисного окисления липидов, снижения содержания азота, а также восстановления активности глутатиона и супероксиддисмутазы, которые угнетаются такими провоспалительными цитокинами, как ФНО- α и ИЛ-6. Препарат обеспечивал также снижение активности индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS) и циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2). Кроме того, назначение фебуксостата было ассоциировано со снижением уровня сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) α и ТФР- β [45]. Таким образом, активность КО может быть важным фактором регуляции функции эндотелия за счёт стимуляции выработки СЭФР и модуляции сигнальных путей клеточного выживания. При этом фебуксостат не уступал или даже превосходил антиандрогенный препарат финастерид по антиоксидантному, противовоспалительному и антипролиферативному эффектам, что, по-видимому, может быть обусловлено ингибирующим влиянием на сигнальный путь NF- κ B.

В исследовании на клеточных культурах эндотелия головного мозга отмечено положительное влияние фебуксостата на клеточное повреждение, вызванное воздействием пролофола [46], что проявлялось снижением уровня лактатдегидрогеназы и восстановленного глутатиона. Кроме того, отмечалось значимое снижение содержания ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-12, провоспалительных хемокинов CXCL-1, RDPN и CXCL8, молекул адгезии VCAM-1 и E-селектина, а также ЦОГ-2 и простагландина E2. При этом повышался уровень фактора регуляции транскрипции провоспалительных цитокинов и поляризации макрофагов – KLF6.

В двухнедельном исследовании на модели метотрексат-обусловленного повреждения лёгких у животных [47] назначение фебуксостата приводило к снижению уровней NF- κ B, ИЛ-1 и ФНО- α . Схожие противовоспалительные эффекты фебуксостата были получены в исследовании на самцах кроликов, получавших высокообогащённую жирами диету [48]. Назначение фебуксостата в течение 12 недель на модели диабетической нефропатии у КК-Ау мышей с ожирением приводило к статистически значимому снижению уровней ИЛ-1, ИЛ-6, MCP-1 и ICAM-1 [49].

Показано, что фебуксостат подавляет NLRP3-опосредованную инфламмасомой продукцию ИЛ-1 β с помощью двух механизмов: митохондриальных и не митохондриальных, опосредованных увеличением содержания внутриклеточного АТФ [50].

В экспериментах на моделях септического повреждения печени и почек у животных [51] назначение фебуксостата приводило к уменьшению гистологических изменений, обусловленных септическим повреждением, предположительно путём регуляции сигнального пути JNK.

Перспективным представляется применение фебуксостата у пациентов с опухолевыми заболеваниями. Как было показано выше, фебуксостат имеет высокое сродство к связанной с эндотелием КО, что позволяет ему снижать продукцию не только уратов, но и сосудистых АФК, причем он оказывает большее влияние на окислительный стресс,

чем аллопуринол, что также позволяет думать о наличии у него противоопухолевого потенциала [52]. Так, отмечалась хорошая эффективность наночастиц фебуксостата в культуре клеток немелкоклеточного рака легких, что позволяет обсуждать возможность применения препарата при данном заболевании [53].

На мышинной модели неалкогольного стеатогепатита применение фебуксостата приводило к существенному снижению активности печеночной КО и уровня МК сыворотки, что ассоциировалось с редукцией инсулинорезистентности, перекисного окисления липидов, классически активированного накопления M-1 подобных макрофагов в печени, сывороточных уровней аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы [54]. Применение аллопуринола в данной работе подобного благоприятного влияния на проявления неалкогольной жировой болезни печени не оказывало.

Тиазолидиндионы

Препараты группы тиазолидиндионов (ТЗД) применяются для лечения СД2. Они снижают инсулинорезистентность, улучшают показатели гликемии и липидного профиля [55, 56], увеличивают чувствительность к инсулину, преимущественно в жировой ткани и печени, а также улучшают реакцию β -клеток на гипергликемию, приводя к снижению уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) в среднем на 0,5–1,4% [57].

Первая работа о влиянии ТЗД на уровень МК датирована 2000 г., когда в исследовании 95 больных СД2 со средним значением индекса массы тела (ИМТ) $35,4 \pm 3,0$ кг/м², не имеющих других факторов, оказывающих влияние на уровень МК, таких как снижение расчётной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) или приём препаратов, показано, что применение троглитазона в дозе 200 мг 2 раза в сутки в течение 6 месяцев приводило к статистически значимому снижению уровня МК в среднем с 327 ± 71 до 298 ± 71 мкмоль/л ($p < 0,0001$): с 351 ± 71 до 321 ± 65 мкмоль/л у мужчин и с 286 ± 54 до 244 ± 48 мкмоль/л у женщин ($p < 0,0001$). Снижение концентрации МК сопровождалось уменьшением содержания HbA1c (с $8,4 \pm 1,3$ до $7,8 \pm 1,3$ %; $p < 0,0001$) и триглицеридов (ТГ) (с $2,2 \pm 1,3$ до $1,9 \pm 1,2$ ммоль/л; $p < 0,01$) с тенденцией к нормализации гликемии натощак, уровней инсулина и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR. Данные изменения не сопровождалось статистически значимой динамикой суточной экскреции МК с мочой, что может свидетельствовать о инсулиннезависимых механизмах снижения уровня МК [58]. Однако в настоящий момент данный препарат запрещен к применению ввиду гепатотоксичности [59].

При обследовании 68 пациентов с СД2 [60], не получавших сахароснижающую терапию, а также препараты, влияющие на уровень МК, после терапии пиоглитазоном в дозе от 7,5 до 30 мг/сут. в течение 12 недель было отмечено статистически значимое снижение уровня МК в среднем с $6,87 \pm 0,73$ до $5,9 \pm 0,77$ мг/дл в группе с исходным уровнем МК более 6,0 мг/дл ($n=19$), тогда как в группе с исходно низким содержанием МК сыворотки (менее 3,7 мг/дл; $n=14$) статистически значимой динамики не наблюдалось. В группе с исходно высоким уровнем МК его снижение положительно коррелировало с уменьшением концентрации инсулина и индекса НОМА-IR. Выборка пациентов характеризовалась высоким средним исходным содержанием HbA1c (более 8,5% во всех трёх подгруппах),

однако его снижение не привело к повышению уровня МК, которое можно было ожидать при гипергликемии, из-за урикозурического эффекта высоких концентраций глюкозы [61, 62].

С другой стороны, существуют исследования, не показавшие статистически значимого изменения концентрации МК после назначения ТЗД. Так, у 18 пациентов с избыточной массой тела или ожирением, получавших пиоглитазон по 30 мг/сут. в течение 1 месяца [63], снижение уровня МК ($-0,6$ мг/дл) по сравнению с плацебо ($-0,2$ мг/дл) не было статистически значимым. Помимо малого числа участников, недостатком работы можно считать включение в выборку пациентов без СД2.

У 40 пациентов с СД2 отмечено снижение уровня ТГ после 12 недель терапии росиглитазоном по 4 мг/сут. на 19%, а также на 33% после 12 недель комбинированной терапии росиглитазон 4 мг/сут. + фенофибрат в дозе 200 мг/сут. [64]. Однако динамики уровня МК в данном исследовании обнаружено не было. Это можно объяснить исходно низким уровнем урикемии (в среднем $4,41 \pm 1,1$ мг/дл) и урикозурическим эффектом гипергликемии (поскольку исходный уровень HbA1c составил $9,95 \pm 9,7\%$, а по завершении исследования — $8,85 \pm 8,5\%$, что предполагает сохранение данного механизма уратснижающего действия глюкозы).

N. Maalouf и соавт. [65], изучавшие влияние пиоглитазона (30 мг/сут в течение 24 недель на 36 пациентах) на течение мочекаменной болезни, наблюдали увеличение уровня рН мочи в среднем на 0,22 и статистически значимое снижение концентрации МК без увеличения её экскреции (числовые показатели не были предоставлены), что способствовало замедлению формирования уратных конкрементов. Продемонстрировано, что низкий уровень рН мочи, патогенетически связанный с образованием уратных камней, может быть обусловлен в том числе инсулинорезистентностью, которая способствует нарушению аммионогенеза и ингибирует выведение протонов водорода [66]. Данное увеличение рН, вероятно, не носит значимого характера, поскольку в схожих условиях разница рН при применении фенофибрата составляла в среднем 0,6 [67].

В многоцентровом исследовании P. Gerber и соавт. [68] при использовании пиоглитазона в дозе до 45 мг/сут. у пациентов с СД2 и АГ ($n=234$) отмечено снижение артериального давления (АД): систолического — на 10 мм рт. ст., диастолического — на 8 мм рт. ст. ($p<0,001$) по сравнению с исходным уровнем. Результаты других исследований показали менее выраженное снижение АД с уменьшением систолического и диастолического АД на 4 мм рт. ст. [69–72]. Схожее изменение АД под влиянием ТЗД было зафиксировано и у пациентов с АГ без СД2 [73]. Снижение АД может быть обусловлено повышением чувствительности к инсулину, что приводит к снижению активации симпатической нервной системы, увеличивает выведение натрия с мочой, а также ингибирует пролиферацию гладких миоцитов сосудов. Кроме того, активация рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (РАПП)у, приводит к увеличению высвобождения оксида азота (NO) [74], а также ингибирует входящий ток кальция через каналы L-типа [75]. Данные эффекты препарата, по-видимому, могут быть связаны как с уратснижающим, так и с противовоспалительным действием ТЗД. Описано снижение уровня С-реактивного белка, матриксной металлопротеиназы-9, ИЛ-6, ИЛ-18, резистина и повышение содержания

адипонектина, обладающего противовоспалительным эффектом [76–79]. Применение пиоглитазона на модели подагрического артрита у крыс сопровождалось статистически значимым снижением уровней ФНО- α и интерферона γ , в то время как уменьшение концентрации ИЛ1 β не было статистически значимым [80].

S. Niu и соавт. на основе данных National Health Insurance [81] изучали влияние пиоглитазона у пациентов с СД2. Отмечено, что частота развития подагры была статистически значимо ниже у больных, получавших пиоглитазон. Скорректированное ОР=0,81, 95% ДИ: 0,78–0,85, что эквивалентно снижению риска на 19%. Данная закономерность сохранялась вне зависимости от пола, усиливалась в течение всего 5-летнего периода наблюдения и имела дозозависимый характер. Исследование отличалось большим объёмом выборки (30 100 пациентов в группе пиоглитазона). Авторы акцентируют внимание на наличии у РАППу двух ко-активаторов (генов): 1g (PPARGC1A) и 1n (PPARGC1B), — которые способствуют реализации противовоспалительного эффекта, приводя к ингибированию ИЛ-6 и ИЛ-12 и индуцированного макрофагами воспаления, что может обуславливать полученные результаты.

В целом ТЗД, уменьшая инсулинорезистентность, оказывают положительное влияние на уровень МК и подагрическое воспаление, снижая АД и содержание ТГ, что также может обуславливать уратснижающий эффект. К сожалению, применение ТЗД ассоциировано с отдалёнными неблагоприятными реакциями, включая увеличение веса, в том числе обусловленное задержкой жидкости, увеличение риска прогрессирования сердечной недостаточности, а также снижение минеральной плотности костной ткани [82, 83]. Поэтому в настоящее время данная группа препаратов не находит широкого применения.

Блокаторы рецепторов ангиотензина

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) тесно связана с инсулинорезистентностью, что обусловлено ингибированием фосфатидилинозитол-3-киназы, и играет важную роль в развитии МС. В свою очередь инсулинорезистентность приводит к активации РААС, образуя порочный круг. Блокада РААС оказывает положительное влияние на метаболические нарушения вне зависимости от снижения АД [84], а также может снижать риск развития СД2 [85]. Повышение чувствительности к инсулину при блокаде РААС обусловлено увеличением активности GLUT4 — переносчика глюкозы, а также активацией гексокиназы — фермента первой реакции утилизации глюкозы.

Отмечено, что блокаторы рецепторов ангиотензина, помимо своего основного действия, способны активировать РАППу, и в данной группе препаратов этот эффект наиболее выражен у телмисартана [86]. Его влияние на уровень МК и подагру неоднозначно. Так, в экспериментах на животных показано, что телмисартан в супратерапевтических дозах ингибирует реабсорбцию МК при помощи транспортеров OAT1 и OAT3 [87]. Помимо этого, было показано, что кандесартан, валсартан, олмесартан и лозартан, но не телмисартан обладают транс-стимулирующим действием в отношении уратного транспортера URAT1, который увеличивает реабсорбцию МК. При этом лозартан дополнительно обладает цис-ингибирующим эффектом в отношении URAT1, приводя в целом к снижению

уровня МК в крови [88]. В экспериментах на крысах с диетой, высокообогащённой фруктозой, в течение 8 недель отмечено, что применение телмисартана и пиоглитазона приводило к снижению сывороточного уровня МК и инсулина, а также к уменьшению индекса инсулинорезистентности [84]. Однако данный результат может быть связан с влиянием указанных препаратов на метаболизм углеводов, в частности на утилизацию фруктозы при наличии её избытка, что приводит к снижению компенсаторного расхода АТФ.

Т. Namada и соавт. на 42 пациентах показали, что комбинированная терапия лозартан 50 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг не приводила к повышению уровня МК сыворотки и увеличению её экскреции с мочой, в то время как комбинации гидрохлортиазида с телмисартаном 40 мг/сут. или кандесартаном 8 мг/сут. показали противоположные результаты. Увеличение содержания МК при использовании комбинации телмисартан + гидрохлортиазид составило 1,0 мг/дл (с $5,5 \pm 0,9$ до $6,5 \pm 1,2$ мг/дл; $p < 0,01$). Показатели АД снизились во всех трёх группах и при межгрупповом сравнении существенно не различались [89]. Эти же авторы получили схожие результаты в другом исследовании у 59 пациентов с АГ при сравнении комбинированной терапии лозартаном с гидрохлортиазидом и телмисартаном с гидрохлортиазидом в течение 1 года [90].

В японском исследовании у 1315 пациентов с АГ и СД2 без подагры, получавших монотерапию блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) на протяжении около 240–250 дней, терапия лозартаном приводила к статистически значимому по сравнению с исходным показателем и другими БРА снижению уровня МК сыворотки в среднем на 0,124 мг/дл (95% ДИ: 0,243–0,0055), в то время как телмисартан вызывал его значимое увеличение на 0,150 мг/дл (95% ДИ: 0,0239–0,275) и не имел существенных отличий по этому показателю от валсартана, кандесартана и олмесартана. Следует отметить, что исследуемая группа страдала СД2, что могло способствовать снижению уровня МК при наличии некомпенсированной гипергликемии. Кроме того, в данном исследовании не была учтена дозировка указанных препаратов [91].

Возможно, повышение уровня МК в крови связано сингибирующим действием телмисартана на уратный транспортёр ABCG2 [92], играющий важную роль в ABCG2 в экскреции МК и патогенезе подагры [93]. При этом ингибирующее действие телмисартана на функцию ABCG2 является уникальным в классе антагонистов рецептора АТ1, а генетические мутации могут способствовать нарушению восприимчивости ABCG2 к телмисартану [94]. Можно предположить, что ингибирование ABCG2 приводит к торможению секреции МК в эпителии почечных канальцев, способствуя таким образом повышению её уровня в крови.

Фибраты

Первые сообщения о положительном влиянии фибратов на уровень МК датированы началом 1980-х годов, когда был отмечен урикозурический эффект у принимавших фенофибрат 10 здоровых добровольцев, имевших нормальные показатели липидного и пуринового обмена, а также нормальную массу тела [95, 96]. В этом же исследовании отмечено сходство химической структуры фенофибрата с архалофенатом (в исследовании – halofenate), что, вероятно, может обуславливать воздействие на те же

уратные транспортеры что и у архалофената. В нескольких небольших публикациях сообщалось, что механизм, с помощью которого фенофибрат снижает уровень МК, по-видимому, как и у лозартана, заключается в ингибировании транспортера URAT1 (SLC22A12) [97]. В настоящее время фибраты активно используются для лечения дислипидемий, сопровождающихся выраженным повышением уровня ТГ (дислипидемия IV типа). Отмечено, что пациенты с гипертриглицеридемией более часто имеют ГУ [98, 99].

Уратснижающая эффективность фибратов показана в нескольких исследованиях. В одном из них [100] 13 пациентам, принимавшим бензбромарон по 50 мг/сут., и 14 больным, получавшим аллопуринол по 200 мг/сут., добавляли к лечению фенофибрат по 300 мг/сут., на фоне чего происходило умеренное снижение уровня МК сыворотки. В другой работе было зарегистрировано два случая полной ремиссии подагры при использовании монотерапии фенофибратом [101]. Примечательно, что у первого пациента уровень ТГ до начала терапии был значительно повышен и составлял 13 ммоль/л, после начала терапии безафибратом он снизился до 8,25 ммоль/л, но статистически значимо превышал нормативные значения. В связи с этим пациент был переведён на фенофибрат, на фоне терапии которым была отмечена нормализация концентрации ТГ, а также снижение уровня МК с 520 до 270 мкмоль/л. Максимальный уровень ТГ у второго пациента составлял 1,9 ммоль/л на фоне терапии аторвастатином. После добавления микролизированного фенофибрата по 200 мг/сут. с последующим увеличением дозы до 400 мг/сут. уровень МК снизился с 510 до 370 мкмоль/л, что было близко к целевому уровню (<360 мкмоль/л) и привело к стойкому прекращению приступов подагрического артрита.

Эта же группа авторов сообщила [102] об открытом исследовании с участием 10 мужчин с подагрой, получавших аллопуринол по 300–900 мг/сут., имевших нормальную функцию почек. У них было отмечено снижение уровня МК на 19% после трёх недель терапии фенофибратом по 200 мг/сут. (исходное среднее значение концентрации МК сыворотки – 370 ± 40 мкмоль/л, через 3 недели после начала терапии фенофибратом – 300 ± 20 мкмоль/л; $p = 0,004$), а также увеличение почечного клиренса МК с $7,2 \pm 0,9$ до $11,4 \pm 1,6$ мл/мин ($p = 0,006$). За время лечения с использованием фибратов ни у одного пациента приступов артрита не было. Через 3 недели после отмены фенофибрата содержание МК в сыворотке и моче вернулось к исходному значению. Также не было отмечено взаимодействий между аллопуринолом и фенофибратом. Интересно, что в данном исследовании отсутствовала значимая динамика уровня ТГ, несмотря на снижение активности щелочной фосфатазы, которая используется в качестве предиктора эффективности терапии фибратами. Этими же исследователями описана серия клинических случаев, включавшая трех пациентов с подагрой, получавших монотерапию аллопуринолом, которым дополнительно был назначен микролизированный фенофибрат по 200 мг/сут., что привело к снижению сывороточного уровня МК и повышению её почечного клиренса и также не сопровождалось развитием приступов артрита, хотя профилактическую противовоспалительную терапию получал только 1 из 3 пациентов [103].

В двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании безафибрат и фенофибрат использовались в произвольном порядке в течение

6 недель с последующей трехнедельной фазой без препаратов у 10 мужчин с первичной гипертриглицеридемией. В обеих группах наблюдалось уменьшение уровня ТГ, однако снижение сывороточного уровня МК (на 20%) и увеличение её почечного клиренса (на 30%) были отмечены только на фоне терапии фенофибратом [96]. Кроме того, фенофибрат, в отличие от безафибрата, предотвращал повышение уровня МК сыворотки, индуцируемое пероральным введением 60 г фруктозы. Эффект был сравним с таковым у здоровых добровольцев. Вышеуказанные изменения позволяют предполагать, что сходство структуры фенофибрата и архалофената играет важную роль в снижении уровня МК и инсулинорезистентности.

Длительный характер вышеуказанных изменений пуринового обмена подтверждает исследование 80 пациентов со смешанной дислипидемией, получавших фенофибрат по 250 мг/сут., у которых наблюдалось снижение уровня МК сыворотки на 23% через 3 месяца, сохранявшееся в течение 2 лет [104]. Кроме того, был проведен post-hoc анализ на основе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования FIELD у пациентов с СД2 и подагрой, которые получали микро-низированный фенофибрат по 200 мг/сут. в течение 6 недель после 4 недель модификации образа жизни и 6 недель приёма плацебо [105]. Снижение концентрации МК сыворотки составило 20,2% после 6 недель приёма фенофибрата, что соответствовало 60 мкмоль/л (1 мг/дл; $p < 0,0001$). Это снижение сохранялось в течение 1 года и было связано с уменьшением вдвое риска дебюта подагры в течение 5 лет лечения. Сопутствующая терапия аллопуринолом ослабляла примерно вдвое снижение уровня МК в крови у пациентов, получавших фенофибрат, что может быть обусловлено ускорением выведения оксипуринола, одного из активных метаболитов аллопуринола вследствие активации URAT1 [106]. У пациентов с ГУ профилактический эффект фенофибрата в отношении острых приступов подагры был более выражен, чем у больных с более низкими концентрациями МК в плазме, независимо от применения аллопуринола. Важным результатом данного исследования являлось то, что терапия фенофибратом почти вдвое снижала частоту приступов подагрического артрита: скорректированное ОР на фоне терапии фенофибратом составило 0,46 (95% ДИ: 0,35–0,61) ($p < 0,0001$). За время наблюдения, медиана длительности которого составила 5 лет, в группе плацебо дебют подагры отмечался в 3,1% случаев, в том числе у пациентов с исходной концентрацией МК более 360 мкмоль/л в 7,7% случаев, а при ее повышении более 420 мкмоль/л – в 13,9%, по сравнению с 1,7%, 3,4% и 5,7% соответственно в группе фенофибрата.

Важно отметить, что фибраты – агонисты РАППα и могут также модулировать активность АМФ-активируемой протеинкиназы (АМПК) посредством активации SHP (small heterodimer partner) [107]. В экспериментах на эндотелиальных клетках мышей показано, что модуляция активности АМПК с помощью фенофибрата способствует ингибированию активности NF-κB, демонстрируя вероятную роль данных взаимодействий в торможении развития атеросклероза [108]. Кроме того, при активации РАППα отмечено снижение продукции макрофагами провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6, ФНО-α, ЦОГ-2 и iNOS [109], а также ИЛ-1β [110]. В экспериментах на животных активация РАППα сопровождалась ингибированием активности NLRP3 инфламасомы

и снижением экспрессии каспазы-1 [111]. Это объясняет не связанное с влиянием на сывороточный уровень МК противовоспалительное действие препарата, клинически проявляющееся в снижении частоты приступов артрита у пациентов с подагрой. Кроме того, как гипертриглицеридемия, так и ГУ являются характерными проявлениями инсулинорезистентности, которая сопровождается хроническим воспалением, что также может говорить в пользу данной гипотезы.

Таким образом, влияние фибратов на уровень МК, вероятно, может носить комплексный характер. Ранее снижение уровня МК обусловлено воздействием на уратные транспортеры в клетках проксимальных канальцев нефронов. При длительном применении снижение уровня МК может быть также обусловлено уменьшением уровня ТГ и, как следствие, свободных жирных кислот, что приводит к снижению синтеза пуринов *de novo*. Данный механизм может объяснять более эффективное снижение уровня МК в вышеупомянутом описании двух клинических случаев длительной ремиссии [103].

Бензбромарон

Ещё одним активатором системы РАПП является бензбромарон, более 35 лет использующийся в качестве уратснижающего препарата, механизм действия которого заключается в ингибировании почечного транспортера URAT1 [112]. Сообщается о гепатотоксическом действии препарата, по механизму своего развития схожем с таковым у ТЗД и фибратов [113], что лимитирует его применение в некоторых странах. Отмечено, что бензбромарон имеет сродство с РАППα и РАППγ и усиливает их экспрессию [114]. Сродство бензбромарона с РАППα эквивалентно таковому у клофибрата, в то время как сродство с РАППγ не так выражено и значимо уступает сродству троглитазона и пиоглитазона. В экспериментах на животных бензбромарон ингибировал цисплатин-обусловленное повреждение почек, активируя РАППα, и его применение сопровождалось подавлением сигнального пути MAPK/NF-κB [115]. Ретроспективное исследование «случай – контроль» [116] среди 8678 пациентов с подагрой, принимавших бензбромарон, показало, что заболеваемость СД2 была статистически значимо ниже в группе бензбромарона (скорректированное ОР=0,86; 95% ДИ: 0,79–0,94), особенно среди мужчин (скорректированное ОР=0,77; 95% ДИ: 0,69–0,86).

Архалофенат

Первоначально данный препарат разрабатывался как инсулиносенситайзер для лечения пациентов с СД2 [117, 118]. В последующем было обнаружено, что архалофенат ингибирует транспортеры МК URAT1, OAT4, а также, по некоторым данным, OAT10, что приводит к снижению почечной реабсорбции МК [119]. На данный момент препарат прошёл III стадию клинических испытаний. Архалофенат рассматривается как препарат с двунаправленным механизмом действия: с одной стороны, он снижает уровень МК, ингибируя ее реабсорбцию в почках; с другой стороны, он уменьшает инсулинорезистентность путем неагонистической активации PPAR-γ, что приводит к стимуляции транспортеров глюкозы (GLUT-1 и -4) в периферических тканях и также может способствовать

снижению концентрации МК. Кроме того, активация PPAR- γ приводит к ингибированию пути NF- κ B, а также инфламмосомы NLRP3, что в итоге способствует снижению уровня ИЛ-1 β , а также торможению миграции нейтрофилов, воздействуя таким образом на ключевые звенья подагрического воспаления [120, 121].

В 12-недельном исследовании J. Poiley и соавт. наблюдали 239 пациентов с подагрой, ранее не получавших уратснижающую терапию и колхицин, имевших за последний год три и более приступов и среднюю исходную концентрацию МК 7,5–12,0 мг/дл. В этой группе назначение архалофената в дозах 600 и 800 мг/сут. приводило к снижению уровня МК в среднем на 12,5 и 16,5% соответственно (в группе принимавших 300 мг аллопуринола – на 28,8%). Целевой уровень МК менее 6 мг/дл при назначении 800 мг и 600 мг архалофената был достигнут соответственно в 13,2 и 11,8% случаев [122]. Безусловно, данный эффект недостаточен для применения препарата в качестве монотерапии у пациентов с подагрой, в связи с чем рассматривается возможность его использования с традиционными ингибиторами КО. В целом уратснижающий эффект архалофената был оценен как более мощный в сравнении с пробенецидом [119]. Кроме того, приём архалофената сопровождался развитием меньшего числа приступов подагры (на 46%) по сравнению с группой больных, получавших монотерапию аллопуринолом по 300 мг/сут. (встречаемость – 0,66 и 1,24 соответственно; $p=0,005$), и схожим числом приступов в сравнении с группой аллопуринол 300 мг/сут. + колхицин 0,6 мг/сут. (0,40; $p=0,091$). Следует отметить, что частота новых приступов при использовании архалофената по 600 мг/сут. и аллопуринола в дозе 300 мг/сут. существенно не различалась. Приём архалофената характеризовался хорошей переносимостью и отсутствием значимого влияния на печёночную и почечную функции, он также не ассоциировался с образованием почечных конкрементов. Однако исследование было ограничено 12-недельным периодом наблюдения, и в него не включались пациенты с выраженным снижением почечной функции (рСКФ менее 60 мл/мин) [122].

В другом [123] 8-недельном исследовании у 32 пациентов с подагрой оценивался эффект архалофената в сочетании с фебуксостатом. Первая группа ($n=16$) получала архалофенат по 600 мг/сут. в течение 2 недель с дальнейшим последовательным еженедельным добавлением фебуксостата по 80 и 40 мг/сут., а в течение последних двух недель проводилась монотерапия фебуксостатом в дозе 40 мг/сут. Вторая группа получала архалофенат по 800 мг/сут. на протяжении 2 недель, далее по 1 неделе – комбинированную терапию с фебуксостатом по 40 мг/сут., затем по 80 мг/сут. и, наконец, монотерапию фебуксостатом по 80 мг/сут. в течение 2 недель. С целью профилактики развития новых приступов артрита все пациенты получали колхицин 0,6 мг/сут. Наибольшее снижение уровня МК сыворотки наблюдалось на 4-й неделе при назначении архалофената по 800 мг в сочетании с фебуксостатом по 80 мг. При этом абсолютные и относительные изменения по сравнению с исходным уровнем составляли в среднем 5,8 мг/дл и 63% соответственно. Ни у одного пациента не наблюдалось значительного повышения уровня креатинина. Все больные, получавшие комбинацию архалофената 800 мг и фебуксостата 40 или 80 мг, достигли целевого уровня МК (менее 6 мг/дл), а в 93% случаев ее концентрация была менее 5 мг/дл. Отмена архалофената на последних двух неделях

исследования приводила к статистически значимому повышению сывороточного уровня МК в обеих группах. У 4 из 32 исследуемых на фоне монотерапии архалофенатом или при использовании его в комбинации с фебуксостатом отмечено появление неспецифической боли в спине.

Таким образом, в данной работе было показано, что комбинированная терапия архалофенатом и фебуксостатом позволяет достичь уровня МК ниже 360 и 300 мкмоль/л в подавляющем большинстве случаев, что, безусловно, является важным фактором в терапии подагры. Следует отметить, что исходные средние значения МК составили 9,2 ($\pm 1,0$) мг/дл для когорты 1 и 9,4 ($\pm 1,2$) мг/дл для когорты 2. Комбинированная терапия была статистически значимо более эффективна, чем монотерапия каждым препаратом в любой из указанных дозировок. В исследовании не было отмечено фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия между этими препаратами. Основными ограничениями данного исследования являлись небольшая выборка и небольшой период наблюдения.

Противовоспалительный эффект архалофената показан у животных на моделях с имитацией подагрического воспаления в подкожном воздушном мешочке и был сопоставим с таковым у контрольной группы, получавшей дексаметазон [121]. Кроме того, подробно показан [124] механизм реализации противовоспалительного действия архалофената. Применение архалофената в дозе 250 мг/кг было ассоциировано с более низкой концентрацией ИЛ-1 β и ИЛ-6, а также с уменьшением инфильтрации нейтрофилами и лимфоцитами в ответ на введение кристаллов МУН в подкожную воздушную сумку. Архалофенат оказывает ингибирующее влияние на МУН-опосредованное снижение активности АМРК, что подтверждается неспособностью ингибировать высвобождение ИЛ-1 β в макрофагах с дефицитом АМРК α 1 (преобладающая изоформа АМРК в данных клетках). Кроме того, отмечается увеличение M2-поляризации макрофагов и торможение ответа макрофагов на кристаллы МУН, что в совокупности обеспечивает противовоспалительный эффект. Помимо этого, активированная митохондриальная ДНК, которая выделяется при повреждении митохондрий, а также АФК активируют NLRP3, что приводит к активации каспазы 1 и увеличению синтеза ИЛ-1 β . Архалофенат защищает ультраструктуру митохондрий от воздействия активных метаболитов кислорода в условиях избытка МУН путем активации АМРК (дополнительный механизм). Наконец, активация АМРК способствует улучшению процессов аутофагии, что препятствует выработке АФК в макрофагах.

После одобрения FDA и официальной регистрации, данный препарат может быть использован при отсутствии достижения результата в тех случаях, когда монотерапия ингибиторами КО не обеспечивает индивидуальный целевой уровень МК, а также при наличии противопоказаний для назначения традиционных противовоспалительных препаратов с целью профилактики развития новых приступов. Сахароснижающая активность данного препарата может быть объектом дальнейших исследований.

Заключение

Результаты проведенных исследований позволяют говорить о подагре и ГУ не как об обособленном нарушении пуринового обмена, а как о составной части МС, тесно

взаимосвязанного с другими его компонентами и оказывающего на них влияние. Представленные в данной работе уратснижающие препараты, помимо своего основного эффекта, могут иметь другие потенциальные точки приложения, полезные в терапии сопутствующих состояний. В то же время в терапии ряда пациентов с подагрой и ГУ может быть использован дополнительный потенциал препаратов, используемых для лечения коморбидных состояний.

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. Желябина ОВ, Елисеев МС. Ингибиторы ксантиноксидазы при асимптоматической гиперурикемии. *Современная ревматология*. 2019;13(4):137-142. [Zhelyabina OV, Eliseev MS. Xanthine oxidase inhibitors in asymptomatic hyperuricemia. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):137-142 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-137-142
2. Shiozawa A, Szabo SM, Bolzani A, Cheung A, Choi HK. Serum uric acid and the risk of incident and recurrent gout: A systematic review. *J Rheumatol*. 2017;44(3):388-396. doi: 10.3899/jrheum.160452
3. Laws A, Reaven GM. Evidence for an independent relationship between insulin resistance and fasting plasma HDL-cholesterol, triglyceride and insulin concentrations. *J Intern Med*. 1992;231(1):25-30. doi: 10.1111/j.1365-2796.1992.tb00494.x
4. Abbasian M, Ebrahimi H, Delvarianzadeh M, Norouzi P, Fazli M. Association between serum uric acid (SUA) levels and metabolic syndrome (MetS) components in personnel of Shahroud University of Medical Sciences. *Diabetes Metab Syndr*. 2016;10(3):132-136. doi: 10.1016/j.dsx.2016.01.003
5. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Santeusano F, Porcellati C, Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension*. 2000;36(6):1072-1078. doi: 10.1161/01.hyp.36.6.1072
6. Кобалава ЖД, Троицкая ЕА. Бессимптомная гиперурикемия и риск развития сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. *Кардиология*. 2020;60(10):113-121. [Kobalava ZhD, Troitskaya EA. Asymptomatic hyperuricemia and risk of cardiovascular and renal diseases. *Kardiologiya*. 2020;60(10):113-121 (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2020.10.n1153
7. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castaneda J, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):31-38. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215315
8. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al.; American College of Rheumatology. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(10):1431-1446. doi: 10.1002/acr.21772
9. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
10. Seth R, Kydd AS, Buchbinder R, Bombardier C, Edwards CJ. Allopurinol for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(10):CD006077. doi: 10.1002/14651858.CD006077.pub3
11. Karmouty-Quintana H, Xia Y, Blackburn MR. Adenosine signaling during acute and chronic disease states. *J Mol Med (Berl)*. 2013;91(2):173-181. doi: 10.1007/s00109-013-0997-1
12. Elliott MR, Chekeni FB, Trampont PC, Lazarowski ER, Kadl A, Walk SF, et al. Nucleotides released by apoptotic cells act as a find-me signal to promote phagocytic clearance. *Nature*. 2009;461(7261):282-286. doi: 10.1038/nature08296
13. Barletta KE, Ley K, Mehrad B. Regulation of neutrophil function by adenosine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(4):856-864. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.226845
14. Varani K, Padovan M, Vincenzi F, Targa M, Trotta F, Govoni M, et al. A2A and A3 adenosine receptor expression in rheumatoid arthritis: Upregulation, inverse correlation with disease activity score and suppression of inflammatory cytokine and metalloproteinase release. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(6):R197. doi: 10.1186/ar3527
15. Ernst PB, Garrison JC, Thompson LF. Much ado about adenosine: Adenosine synthesis and function in regulatory T cell biology. *J Immunol*. 2010;185(4):1993-1998. doi: 10.4049/jimmunol.1000108
16. Pérez Ruiz F, Richette P, Stack AG, Karra Gurunath R, García de Yébenes MJ, Carmona L. Failure to reach uric acid target of <0.36 mmol/L in hyperuricaemia of gout is associated with elevated total and cardiovascular mortality. *RMD Open*. 2019;5(2):e001015. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001015
17. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007;293(2):C584-C596. doi: 10.1152/ajpcell.00600.2006
18. Fabbri E, Serafini M, Colic Baric I, Hazen SL, Klein S. Effect of plasma uric acid on antioxidant capacity, oxidative stress, and insulin sensitivity in obese subjects. *Diabetes*. 2014;63(3):976-981. doi: 10.2337/db13-1396
19. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: A hypothesis. *Proc Natl Acad Sci*. 1981;78(11):6858-6862. doi: 10.1073/pnas.78.11.6858
20. Schlesinger I, Schlesinger N. Uric acid in Parkinson's disease. *Movement Disord*. 2008;23(12):1653-1657. doi: 10.1002/mds.22139
21. Kang D-H, Puzzle HSU. Dual role as anti-oxidant and pro-oxidant. *Electrol Blood Press*. 2014;12(1):1. doi: 10.5049/ebp.2014.12.1.1
22. Miric DJ, Kiscic BM, Filipovic-Danic S, Grbic R, Dragojevic I, Miric MB, et al. Xanthine oxidase activity in type 2 diabetes mellitus patients with and without diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Res*. 2016;2016:4370490. doi: 10.1155/2016/4370490
23. Inkster ME, Cotter MA, Cameron NE. Treatment with the xanthine oxidase inhibitor, allopurinol, improves nerve and vascular function in diabetic rats. *Eur J Pharmacol*. 2007;561(1_3):63-71. doi: 10.1016/j.ejphar.2006.12.029
24. Sawynok J, Liu XJ. Adenosine in the spinal cord and periphery: Release and regulation of pain. *Prog Neurobiol*. 2003;69(5):313-340. doi: 10.1016/s0301-0082(03)00050-9
25. Essawy SS, Elbaz AA. Role of adenosine receptors in the anti-nociceptive effects of allopurinol in mice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(14):1857-1863.
26. Connor M. Allopurinol for pain relief: More than just crystal clearance? *Br J Pharmacol*. 2009;156(1):4-6. doi: 10.1111/j.1476-5381.2008.00065.x
27. Yossif AM, Ibrahim TM, Salem HA, Gamil NM, el-Sayed LM. Effect of high lipid diet and allopurinol on the development of experimentally induced arthritis in rats. *Pharmacology*. 1995;51(3):160-164. doi: 10.1159/000139330
28. Schlesinger N, Brunetti L. Beyond urate lowering: Analgesic and anti-inflammatory properties of allopurinol. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(3):444-450. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.11.009

29. Berry C, Hamilton CA, Brosnan MJ, Magill FG, Berg GA, McMurray JJ, et al. Investigation into the sources of superoxide in human blood vessels: Angiotensin II increases superoxide production in human internal mammary arteries. *Circulation*. 2000;101(18):2206-2212. doi: 10.1161/01.cir.101.18.2206
30. Yamada I, Fukunari A, Osajima T, Kamezawa M, Mori H, Iwane J. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of Y-700, a novel xanthine oxidase inhibitor, in rats and man. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2004;23(8-9):1123-1125. doi: 10.1081/NCN-200027384
31. Aldaba-Muruato LR, Moreno MG, Shibayama M, Tsutsumi V, Muriel P. Protective effects of allopurinol against acute liver damage and cirrhosis induced by carbon tetrachloride: Modulation of NF- κ B, cytokine production and oxidative stress. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1820(2):65-75. doi: 10.1016/j.bbagen.2011.09.018
32. Olah T, Regely K, Mandi Y. The inhibitory effects of allopurinol on the production and cytotoxicity of tumor necrosis factor. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1994;350(1):96-99.
33. Martinon F. Signaling by ROS drives inflammasome activation. *Eur J Immunol*. 2010;40(3):616-619. doi: 10.1002/eji.200940168
34. Kim SJ, Lee SM. NLRP3 inflammasome activation in d-galactosamine and lipopolysaccharide-induced acute liver failure: Role of heme oxygenase-1. *Free Rad Biol Med*. 2013;65:997-1004. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.08.178
35. Wang W, Wang C, Ding XQ, Pan Y, Gu TT, Wang MX, et al. Quercetin and allopurinol reduce liver thioredoxin-interacting protein to alleviate inflammation and lipid accumulation in diabetic rats. *Br J Pharmacol*. 2013;169(6):1352-1371. doi: 10.1111/bph.12226
36. Wang W, Xu D, Wang B, Yan S, Wang X, Yin Y, et al. Increased risk of cancer in relation to gout: A review of three prospective cohort studies with 50,358 subjects. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:680853. doi: 10.1155/2015/680853
37. Chen CJ, Yen JH, Chang SJ. Gout patients have an increased risk of developing most cancers, especially urological cancers. *Scand J Rheumatol*. 2014;43(5):385-390. doi: 10.3109/03009742.2013.878387
38. Kuo CF, Luo SF, See LC, Chou IJ, Fang YF, Yu KH. Increased risk of cancer among gout patients: A nationwide population study. *Joint Bone Spine*. 2012;79(4):375-378. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.09.011
39. Boffetta P, Nordenvall C, Nyrén O, Ye W. A prospective study of gout and cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2009;18(2):127-132. doi: 10.1097/CEJ.0b013e328313631a
40. Shih HJ, Kao MC, Tsai PS, Fan YC, Huang CJ. Long-term allopurinol use decreases the risk of prostate cancer in patients with gout: A population-based study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2017;20(3):328-333. doi: 10.1038/pcan.2017.14
41. Liao KF, Lin CL, Lai SW. Association between allopurinol use and hepatocellular carcinoma in a case-control study in Taiwan. *Eur J Hosp Pharm*. 2019;26(5):258-261. doi: 10.1136/ejh-pharm-2017-001479
42. Bardin T, Richette P. The role of febuxostat in gout. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(2):152-158. doi: 10.1097/BOR.0000000000000573
43. Inoue MK, Yamamotoya T, Nakatsu Y, Ueda K, Inoue Y, Matsunaga Y, et al. The xanthine oxidase inhibitor febuxostat suppresses the progression of IgA nephropathy, possibly via its anti-inflammatory and anti-fibrotic effects in the gddY mouse model. *Int J Mol Sci*. 2018;19(12):3967. doi: 10.3390/ijms19123967
44. Bir SC, Kolluru GK, McCarthy P, Shen X, Pardue S, Pattillo CB, et al. Hydrogen sulfide stimulates ischemic vascular remodeling through nitric oxide synthase and nitrite reduction activity regulating hypoxia-inducible factor-1 α and vascular endothelial growth factor-dependent angiogenesis. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(5):e004093. doi: 10.1161/JAHA.112.004093
45. Abdel-Aziz AM, Gamal El-Tahawy NF, Salah Abdel Haleem MA, Mohammed MM, Ali AI, Ibrahim YF. Amelioration of testosterone-induced benign prostatic hyperplasia using febuxostat in rats: The role of VEGF/TGF β and iNOS/COX-2. *Eur J Pharmacol*. 2020;889:173631. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173631
46. Hao J, Zhang W, Tong R, Huang Z. Febuxostat prevents the cytotoxicity of propofol in brain endothelial cells. *ACS Omega*. 2021;6(8):5471-5478. doi: 10.1021/acsomega.0c05708
47. Zaki SM, Hussein GHA, Khalil HMA, Abd Algaleel WA. Febuxostat ameliorates methotrexate-induced lung damage. *Folia Morphol (Warsz)*. 2021;80(2):392-402. doi: 10.5603/FM.a2020.0075
48. Heikal MM, Shaaban AA, Elkashef WF, Ibrahim TM. Effect of febuxostat on biochemical parameters of hyperlipidemia induced by a high-fat diet in rabbits. *Can J Physiol Pharmacol*. 2019;97(7):611-622. doi: 10.1139/cjpp-2018-0731
49. Mizuno Y, Yamamotoya T, Nakatsu Y, Ueda K, Matsunaga Y, Inoue MK, et al. Xanthine oxidase inhibitor febuxostat exerts an anti-inflammatory action and protects against diabetic nephropathy development in KK-Ay obese diabetic mice. *Int J Mol Sci*. 2019;20(19):4680. doi: 10.3390/ijms20194680
50. Nomura J, Kobayashi T, So A, Busso N. Febuxostat, a xanthine oxidoreductase inhibitor, decreases NLRP3-dependent inflammation in macrophages by activating the purine salvage pathway and restoring cellular bioenergetics. *Sci Rep*. 2019;9(1):17314. doi: 10.1038/s41598-019-53965-x
51. Ibrahim YF, Fadl RR, Ibrahim S, Gayyed MF, Bayoumi A, Refaie M. Protective effect of febuxostat in sepsis-induced liver and kidney injuries after cecal ligation and puncture with the impact of xanthine oxidase, interleukin 1 β , and c-Jun N-terminal kinases. *Hum Exp Toxicol*. 2020;39(7):906-919. doi: 10.1177/0960327120905957
52. Tausche AK, Christoph M, Forkmann M, Richter U, Kopprasch S, Bielitz C, et al. As compared to allopurinol, urate-lowering therapy with febuxostat has superior effects on oxidative stress and pulse wave velocity in patients with severe chronic tophaceous gout. *Rheumatol Int*. 2014;34(1):101-109. doi: 10.1007/s00296-013-2857-2
53. Alfaifi MY, Shati AA, Elbehairi SEI, Fahmy UA, Alhakamy NA, Md S. Anti-tumor effect of PEG-coated PLGA nanoparticles of febuxostat on A549 non-small cell lung cancer cells. *J Biotech*. 2020;10(3):133. doi: 10.1007/s13205-020-2077-x
54. Nishikawa T, Nagata N, Shimakami T, Shirakura T, Matsui C, Ni Y, et al. Xanthine oxidase inhibition attenuates insulin resistance and diet-induced steatohepatitis in mice. *Sci Rep*. 2020;10(1):815. doi: 10.1038/s41598-020-57784-3
55. Meriden T. Progress with thiazolidinediones in the management of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2004;26(2):177-190. doi: 10.1016/s0149-2918(04)90017-3
56. Furnsinn C, Waldhauser W. Thiazolidinediones: Metabolic actions in vitro. *Diabetologia*. 2002;45(9):1211-1223. doi: 10.1007/s00125-002-0899-1
57. Miyazaki Y, Matsuda M, DeFronzo RA. Dose-response effect of pioglitazone on insulin sensitivity and insulin secretion in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(3):517-523. doi: 10.2337/diacare.25.3.517
58. Iwatani M, Wasada T, Katsumori K. Troglitazone decreases serum uric acid concentrations in type II diabetic patients and non-diabetics. *Diabetologia*. 2000;43(6):814-815. doi: 10.1007/s001250051380
59. Graham DJ, Green L, Senior JR, Nourjah P. Troglitazone-induced liver failure: A case study. *Am J Med*. 2003;114(4):299-306. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01529-2
60. Kutoh E, Hori T. Effect of pioglitazone on serum uric acid levels in newly diagnosed, drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Endocr Res*. 2012;38(3):151-159. doi: 10.3109/07435800.2012.745128
61. Gotfredsen A, McNair P, Christiansen C, Transbol I. Renal hypouricaemia in insulin treated diabetes mellitus. *Clin Chim Acta*. 1982;120(3):355-361. doi: 10.1016/0009-8981(82)90376-x
62. Cook DG, Shaper AG, Thelle DS, Whitehead TP. Serum uric acid, serum glucose and diabetes: Relationships in a population study. *Postgrad Med J*. 1986;62(733):1001-1006. doi: 10.1136/pgmj.62.733.1001
63. González-Ortiz M, Hernández-Salazar E, Kam-Ramos AM, Martínez-Abundis E. Effect of pioglitazone on insulin secretion

- in patients with both impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;75(1):115-118. doi: 10.1016/j.diabres.2006.05.003
64. Seber S, Ucak S, Basat O, Altuntas Y. The effect of dual PPAR α/γ stimulation with combination of rosiglitazone and fenofibrate on metabolic parameters in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clinical Pract.* 2006;71(1):52-58. doi: 10.1016/j.diabres.2005.05.009
 65. Maalouf NM, Poindexter JR, Adams-Huet B, Moe OW, Sakhaee K. Increased production and reduced urinary buffering of acid in uric acid stone formers is ameliorated by pioglitazone. *Kidney Int.* 2019;95(5):1262-1268. doi: 10.1016/j.kint.2018.11.024
 66. Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH, Coe FL, Adams-Huet B, Pak CY. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2004;65(4):1422-1425. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00522.x
 67. Takahashi S, Inokuchi T, Kobayashi T, Ka T, Tsutsumi Z, Moriwaiki Y, et al. Relationship between insulin resistance and low urinary pH in patients with gout, and effects of PPAR α agonists on urine pH. *Horm Metab Res.* 2007;39(7):511-514. doi: 10.1055/s-2007-982517
 68. Gerber P, Lübben G, Heusler S, Dodo A. Effects of pioglitazone on metabolic control and blood pressure: A randomised study in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin.* 2003;19(6):532-539. doi: 10.1185/030079903125002180
 69. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al.; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9493):1279-1289. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67528-9
 70. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: A randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368(9541):1096-1105. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69420-8
 71. St John Sutton M, Rendell M, Dandona P, Dole JF, Murphy K, Patwardhan R, et al. A comparison of the effects of rosiglitazone and glyburide on cardiovascular function and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25(11):2058-2064. doi: 10.2337/diacare.25.11.2058
 72. Bakris GL, Ruilope LM, McMorn SO, Weston WM, Heise MA, Freed MI, et al. Rosiglitazone reduces microalbuminuria and blood pressure independently of glycemia in type 2 diabetes patients with microalbuminuria. *J Hypertens.* 2006;24(10):2047-2055. doi: 10.1097/01.hjh.0000244955.39491.88
 73. Nilsson PM, Hedblad B, Donaldson J, Berglund G. Rosiglitazone reduces office and diastolic ambulatory blood pressure following 1-year treatment in non-diabetic subjects with insulin resistance. *Blood Press.* 2007;16(2):95-100. doi: 10.1080/08037050701396652
 74. Calnek DS, Mazzella L, Roser S, Roman J, Hart CM. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands increase release of nitric oxide from endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(1):52-57. doi: 10.1161/01.atv.0000044461.01844.c9
 75. Zhang F, Sowers JR, Ram JL, Standley PR, Peuler JD. Effects of pioglitazone on calcium channels in vascular smooth muscle. *Hypertension.* 1994;24(2):170-175. doi: 10.1161/01.hyp.24.2.170
 76. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2002;106(6):679-684. doi: 10.1161/01.cir.0000025403.20953.23
 77. Kalela A, Koivu TA, Sisto T, Kanervisto J, Höyhtyä M, Sillanaukee P, et al. Serum matrix metalloproteinase-9 concentration in angiographically assessed coronary artery disease. *Scand J Clin Lab Invest.* 2002;62(5):337-342. doi: 10.1080/00365510260296483
 78. Kim HJ, Kang ES, Kim DJ, Kim SH, Ahn CW, Cha BS, et al. Effects of rosiglitazone and metformin on inflammatory markers and adipokines: Decrease in interleukin-18 is an independent factor for the improvement of homeostasis model assessment-beta in type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66(2):282-289. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02723.x
 79. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation.* 2005;111(7):932-939. doi: 10.1161/01.CIR.0000155620.10387.43
 80. Wang RC, Jiang DM. PPAR- γ agonist pioglitazone affects rat gouty arthritis by regulating cytokines. *Genet Mol Res.* 2014;13(3):6577-6581. doi: 10.4238/2014.august.28.2
 81. Niu SW, Chang KT, Lin HY, Kuo IC, Chang YH, Chen YH, et al. Decreased incidence of gout in diabetic patients using pioglitazone. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(1):92-99. doi: 10.1093/rheumatology/kex363
 82. Davidson MA, Mattison DR, Azoulay L, Krewski D. Thiazolidinedione drugs in the treatment of type 2 diabetes mellitus: Past, present and future. *Crit Rev Toxicol.* 2017;48(1):52-108. doi: 10.1080/10408444.2017.1351420
 83. Viscoli CM, Inzucchi SE, Young LH, Insogna KL, Conwit R, Furie KL, et al.; IRIS Trial Investigators. Pioglitazone and risk for bone fracture: Safety data from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(3):914-922. doi: 10.1210/jc.2016-3237
 84. Shahataa MG, Mostafa-Hedeab G, Ali EF, Mahdi EA, Mahmoud FA. Effects of telmisartan and pioglitazone on high fructose induced metabolic syndrome in rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 2016;94(8):907-917. doi: 10.1139/cjpp-2016-0090
 85. Leahy JL. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Yearbook of Endocrinology.* 2006;2006:73-74. doi: 10.1016/s0084-3741(08)70292-0
 86. Kjeldsen SE, Julius S. Hypertension mega-trials with cardiovascular end points: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Am Heart J.* 2004;148(5):747-754. doi: 10.1016/j.ahj.2004.04.037
 87. Sato M, Iwanaga T, Mamada H, Ogihara T, Yabuuchi H, Maeda T, et al. Involvement of uric acid transporters in alteration of serum uric acid level by angiotensin II receptor blockers. *Pharm Res.* 2008;25(3):639-646. doi: 10.1007/s11095-007-9401-6
 88. Iwanaga T, Sato M, Maeda T, Ogihara T, Tamai I. Concentration-dependent mode of interaction of angiotensin II receptor blockers with uric acid transporter. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;320(1):211-217. doi: 10.1124/jpet.106.112755
 89. Hamada T, Mizuta E, Kondo T, Hirai M, Yamada K, Kato M, et al. Effects of a low-dose antihypertensive diuretic in combination with losartan, telmisartan, or candesartan on serum urate levels in hypertensive patients. *Arzneimittelforschung.* 2010;60(2):71-75. doi: 10.1055/s-0031-1296251
 90. Hamada T, Kuwabara M, Watanabe A, Mizuta E, Ohtahara A, Omodani H, et al. A comparative study on the effectiveness of losartan/hydrochlorothiazide and telmisartan/hydrochlorothiazide in patients with hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2014;36(4):251-257. doi: 10.3109/10641963.2013.810228
 91. Nishida Y, Takahashi Y, Susa N, Kanou N, Nakayama T, Asai S. Comparative effect of angiotensin II type I receptor blockers on serum uric acid in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: A retrospective observational study. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12:159. doi: 10.1186/1475-2840-12-159
 92. Woodward OM, Köttgen A, Coresh J, Boerwinkle E, Guggino WB, Köttgen M. Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(25):10338-10342. doi: 10.1073/pnas.0901249106
 93. Weiss J, Sauer A, Divac N, Herzog M, Schwedhelm E, Böger RH, et al. Interaction of angiotensin receptor type 1 blockers with ATP-binding cassette transporters. *Biopharm Drug Dispos.* 2010;31(2-3):150-161. doi: 10.1002/bdd.699
 94. Deppe S, Ripperger A, Weiss J, Ergün S, Benndorf RA. Impact of genetic variability in the ABCG2 gene on ABCG2 expression,

- function, and interaction with AT1 receptor antagonist telmisartan. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;443(4):1211-1217. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.12.119
95. Desager JP, Hulshof H, Harvenst C. Uricosuric effect of fenofibrate in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 1980;20(10):560-564. doi: 10.1002/j.1552-4604.1980.tb01670.x
 96. Bastow MD, Durrington PN, Ishola M. Hypertriglyceridemia and hyperuricemia: Effects of two fibric acid derivatives (bezafibrate and fenofibrate) in a double-blind, placebo-controlled trial. *Metabolism*. 1988;37(3):217-220. doi: 10.1016/0026-0495(88)90098-4
 97. Uetake D, Ohno I, Ichida K, Yamaguchi Y, Saikawa H, Endou H, et al. Effect of fenofibrate on uric acid metabolism and urate transporter 1. *Intern Med*. 2010;49(2):89-94. doi: 10.2169/internalmedicine.49.2597
 98. Emmerson B. Hyperlipidaemia in hyperuricaemia and gout. *Ann Rheum Dis*. 1998;57:509-510. doi: 10.1136/ard.57.9.509
 99. Fox IH, John D, DeBruyne S, Dwosh I, Marliss EB. Hyperuricemia and hypertriglyceridemia: Metabolic basis for the association. *Metabolism*. 1985;34(8):741-746. doi: 10.1016/0026-0495(85)90025-3
 100. Takahashi S, Moriwaki Y, Yamamoto T, Tsutsumi Z, Ka T, Fukuchi M. Effects of combination treatment using anti-hyperuricemic agents with fenofibrate and/or losartan on uric acid metabolism. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(6):572-575. doi: 10.1136/ard.62.6.572
 101. Hepburn AL, Kaye SA, Feher MD. Long-term remission from gout associated with fenofibrate therapy. *Clin Rheumatol*. 2003;22(1):73-76. doi: 10.1007/s10067-002-0658-1
 102. Feher MD, Hepburn AL, Hogarth MB, Ball SG, Kaye SA. Fenofibrate enhances urate reduction in men treated with allopurinol for hyperuricaemia and gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(2):321-325. doi: 10.1093/rheumatology/keg103
 103. Hepburn AL, Kaye SA, Feher MD. Fenofibrate: A new treatment for hyperuricaemia and gout? *Ann Rheum Dis*. 2001;60(10):984-986. doi: 10.1136/ard.60.10.984a
 104. de la Serna G, Cadarso C. Fenofibrate decreases plasma fibrinogen, improves lipid profile, and reduces uricemia. *Clin Pharmacol Ther*. 1999;66(2):166-172. doi: 10.1053/cp.1999.v66.99709
 105. Waldman B, Ansquer JC, Sullivan DR, Jenkins AJ, McGill N, Buizen L, et al.; FIELD investigators. Effect of fenofibrate on uric acid and gout in type 2 diabetes: A post-hoc analysis of the randomised, controlled FIELD study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(4):310-318. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30029-9
 106. Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S, Tsutsumi Z, Hada T. Effect of fenofibrate on plasma concentration and urinary excretion of purine bases and oxypurinol. *J Rheumatol*. 2001;28(10):2294-2297
 107. Yoon M. The role of PPARalpha in lipid metabolism and obesity: Focusing on the effects of estrogen on PPARalpha actions. *Pharmacol Res*. 2009;60(3):151-159. doi: 10.1016/j.phrs.2009.02.004
 108. Murakami H, Murakami R, Kambe F, Cao X, Takahashi R, Asai T, et al. Fenofibrate activates AMPK and increases eNOS phosphorylation in HUVEC. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;341(4):973-978. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.01.052
 109. Pyper SR, Viswakarma N, Yu S, Reddy JK. PPARalpha: Energy combustion, hypolipidemia, inflammation and cancer. *Nucl Recept Signal*. 2010;8:e002. doi: 10.1621/nrs.08002
 110. Villarreal M, Garcia-Ramirez M, Corraliza L, Hernandez C, Simó R. Fenofibric acid prevents retinal pigment epithelium disruption induced by interleukin-1β by suppressing AMP-activated protein kinase (AMPK) activation. *Diabetologia*. 2011;54(6):1543-1553. doi: 10.1007/s00125-011-2089-5
 111. Deng Y, Han X, Yao Z, Sun Y, Yu J, Cai J, et al. PPARα agonist stimulated angiogenesis by improving endothelial precursor cell function via a NLRP3 inflammasome pathway. *Cell Physiol Biochem*. 2017;42(6):2255-2266. doi: 10.1159/000479999
 112. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature*. 2002;417(6887):447-452. doi: 10.1038/nature742
 113. Butler EG, Ichida T, Maruyama H, Schulte-Hermann R, Williams GM. Toxicological studies on a benzofurane derivative. II. Demonstration of peroxisome proliferation in rat liver. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1990;106(3):500-508. doi: 10.1016/0041-008x(90)90344-t
 114. Kunishima C, Inoue I, Oikawa T, Nakajima H, Komoda T, Katayama S. Activating effect of benzobromarone, a uricosuric drug, on peroxisome proliferator-activated receptors. *PPAR Res*. 2007;2007:36092. doi: 10.1155/2007/36092
 115. Abdel-Razek EA, Abo-Youssef AM, Azouz AA. Benzobromarone mitigates cisplatin nephrotoxicity involving enhanced peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPAR-α) expression. *Life Sci*. 2020;243:117272. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117272
 116. Niu SW, Chang KT, Ta A, Chang YH, Kuo IC, Hung CC, et al. Decreased incidence of diabetes in patients with gout using benzobromarone. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(9):1574-1582. doi: 10.1093/rheumatology/key138
 117. Neogi T, Choi HK. Editorial: Pursuit of a dual-benefit antigout drug: A first look at arhalofenate. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(8):1793-1796. doi: 10.1002/art.39687
 118. Gregoire FM, Zhang F, Clarke HJ, Gustafson TA, Sears DD, Favelyukis S, et al. MBX-102/JNJ39659100, a novel peroxisome proliferator-activated receptor-ligand with weak transactivation activity retains antidiabetic properties in the absence of weight gain and edema. *Mol Endocrinol*. 2009;23(7):975-988. doi: 10.1210/me.2008-0473
 119. Lavan BE, McWherter C, Choi YJ. FRI0403 Arhalofenate, a novel uricosuric agent, is an inhibitor of human uric acid transporters. *Ann Rheum Dis*. 2013;71:450-451. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.2860
 120. Bardin T, Richette P. Novel uricosurics. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(Suppl 1):i42-i46. doi: 10.1093/rheumatology/kex433
 121. Choi YJ, Larroca V, Lucman A, Vicena V, Abarca N, Rantz T, et al. Arhalofenate is a novel dual-acting agent with uricosuric and anti-inflammatory properties [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2012;64(Suppl):S697.
 122. Poiley J, Steinberg AS, Choi YJ, Davis CS, Martin RL, McWherter CA, et al.; Arhalofenate Flare Study Investigators. A randomized, double-blind, active- and placebo-controlled efficacy and safety study of arhalofenate for reducing flare in patients with gout. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(8):2027-2034. doi: 10.1002/art.39684
 123. Steinberg AS, Vince BD, Choi YJ, Martin RL, McWherter CA, Boudes PF. The pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of arhalofenate in combination with febuxostat when treating hyperuricemia associated with gout. *J Rheumatol*. 2017;44(3):374-379. doi: 10.3899/jrheum
 124. McWherter C, Choi YJ, Serrano RL, Mahata SK, Terkeltaub R, Liu-Bryan R. Arhalofenate acid inhibits monosodium urate crystal-induced inflammatory responses through activation of AMP-activated protein kinase (AMPK) signaling. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):204. doi: 10.1186/s13075-018-1699-4

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

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

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

План мероприятий, проводимых АРР при поддержке ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и Общероссийской общественной организацией «Общество врачей России», на 2022 год

Мероприятие	Место проведения	Дата проведения
Профессорский Форум, посвященный 60-летию журнала «Научно-практическая ревматология»	Ярославль	25–26 февраля
Конференция «Остеопороз, падения, переломы» (предварительное название)	Москва	7–8 апреля
Салиховские чтения	Казань	21 апреля
II Форум ревматологов Центрального федерального округа	Москва	26–27 мая
II Всероссийский Конгресс с международным участием «Аутоиммунитет и аутовоспаление»	Москва	23–25 июня
I Форум ревматологов Северо-Кавказского федерального округа	Ставрополь	7–8 июля
Научно-практическая конференция	Грозный	25–26 августа
VIII Форум ревматологов Дальневосточного федерального округа	Хабаровск	8–9 сентября
Научно-практическая конференция «Аутоиммунные и иммуновоспалительные заболевания в практике ревматолога и невролога. Вопросы диагностики и лечения»	Ярославль	22 сентября
II Форум ревматологов Приволжского федерального округа	Ульяновск	27–28 октября
II Форум ревматологов Уральского федерального округа	Челябинск	11–12 ноября
Конференция «Актуальные вопросы диагностики и ведения ревматических заболеваний в условиях поликлиники и офиса врача общей практики»	Ярославль	2 декабря
III Форум ревматологов Сибирского федерального округа	Новосибирск	8–9 декабря
Общероссийская конференция «Насоновские чтения» в преддверии 100-летия В.А. Насоновой	Москва	22–23 декабря

План региональных мероприятий, проводимых при информационной поддержке АРР, на 2022 год

Мероприятие	Место проведения	Дата проведения
Всероссийская конференция «Междисциплинарные проблемы в ревматологии»	Санкт-Петербург	12–13 марта
Российская конференция «Дни остеопороза и «ОРТОгериярия» в Санкт-Петербурге»	Санкт-Петербург	18–19 марта
Нестеровские чтения	Москва	25–26 марта
Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы ревматологии в практике врача-терапевта»	Симферополь	14 апреля
I Конгресс с международным участием «Московская ревматология»	Москва	14–15 апреля
Всероссийский конгресс с международным участием «Боткинские чтения-2022»	Санкт-Петербург	22–23 апреля
Всероссийская конференция «Проблемы коморбидности в ревматологии»	Санкт-Петербург	09–10 июля
Межрегиональная научно-практическая конференция «Междисциплинарные вопросы нефрологии и ревматологии», посвященная 80-летию КрасГМУ (VIII региональная конференция Российского диализного общества и V Енисейский форум ревматологов)	Красноярск	9–10 сентября
Конференция, посвященная памяти З.В. Хетагуровой «Новые рубежи ревматологии»	Владикавказ	23 сентября
Всероссийский конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге-2022»	Санкт-Петербург	13–15 октября
Научно-практическая конференция «Ревматические болезни в эпоху пандемии COVID-19. Постковидный синдром»	Белгород	20–21 октября
Российский конгресс по остеопорозу, остеоартриту и другим метаболическим заболеваниям скелета	Санкт-Петербург	17–19 ноября
Научно-практическая конференция «Системная ревматология»	Москва	17–18 ноября
Всероссийская конференция «Современные проблемы системных аутоиммунных ревматических заболеваний»	Санкт-Петербург	19–20 ноября
Московская межобластная научно-практическая конференция «Прогресс в ревматологии»	Москва	22 ноября

План мероприятий, проводимых ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой при поддержке АРР, на 2022 год

Мероприятие	Место проведения	Дата проведения
II Международная научно-практическая конференция по ревмореабилитации	Москва	17–18 февраля
XI Всероссийская школа ревматологов имени академика В.А. Насоновой	Москва	17–19 марта
II Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Скелетно-мышечная боль при ревматических заболеваниях»	Москва	15–17 сентября
XV Научно-практическая конференция ревматологов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой	Москва	24–26 ноября
Школа «Педиатрическая ревматология»	Москва	15–16 декабря
Образовательный проект «Азбука ревматологии»:		
· Выпуск №7 «Стопа»		
· Выпуск №8 «Шейный отдел позвоночника»	Москва	Даты уточняются
· Выпуск №9 «Грудной отдел позвоночника»		
· Выпуск №10 «Поясничный отдел позвоночника и крестцово-подвздошные суставы»		
Форум молодых ученых	Москва	Дата уточняется

Президент АРР
Академик РАН Е.Л. Насонов

КИНЕРЕТ® (АНАКИНРА) – ЕДИНСТВЕННЫЙ ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЙ В РОССИИ РЕКОМБИНАНТНЫЙ АНТАГОНИСТ РЕЦЕПТОРА ИНТЕРЛЕЙКИНА-1*

- ◆ Разрешен к применению при CAPS** с 8 месяцев с массой тела от 10 кг¹
- ◆ Способствует улучшению симптомов со стороны центральной нервной системы^{1,2}

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА КИНЕРЕТ

Международное непатентованное или группировочное наименование (МНН): Анакинра. **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения. **Показания к применению:** Препарат Кинерет® показан взрослым, подросткам и детям в возрасте от 8 месяцев и старше с массой тела от 10 кг и выше для лечения криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS), включая: - Мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (NOMID)/хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA); - Синдром Макла-Уэллса (MWS); - Семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу или любым вспомогательным веществам или производным белка E.coli. Препарат Кинерет® не следует назначать пациентам с нейтропенией (абсолютное число нейтрофилов, ANC <1,5 x 10⁹ /л). **С осторожностью:** - У пациентов, имеющих в анамнезе рецидивирующие инфекции или предрасполагающие факторы, которые могут привести к развитию инфекции; повышение активности печеночных ферментов в анамнезе или печеночную недостаточность тяжелой степени тяжести; почечную недостаточность средней степени тяжести (КК 30 - 59 мл/мин); бронхиальную астму; злокачественные новообразования, в том числе, в анамнезе; - У пациентов, которым требуется вакцинация; - У пожилых пациентов; - У пациентов, принимающих одновременно варфарин или фенитоин. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** **Беременность.** Данные о применении анакинры у беременных женщин ограничены. Результаты исследований на животных не указывают на наличие прямой или косвенной репродуктивной токсичности. В качестве меры предосторожности рекомендуется избегать применения анакинры во время беременности, а также женщинам детородного возраста, не использующих контрацепцию. **Грудное вскармливание.** Неизвестно, проникает ли анакинра/метаболиты в грудное молоко. Риск для новорожденного ребенка/младенца не может быть исключен. Во время лечения препаратом Кинерет® грудное вскармливание следует прекратить. **Побочное действие.** **Краткая характеристика профиля безопасности.** Данные о нежелательных лекарственных реакциях (НЛР) у пациентов с CAPS получены в открытом КИ у 43 пациентов с NOMID/CINCA на фоне терапии препаратом Кинерета, длительностью до 5 лет и показателем общей экспозиции 159,8 пациенто-лет. В ходе 5-летнего КИ у 14 пациентов (32,6%) было зарегистрировано 24 серьезных нежелательных Рисунок Д 15 явления (СНЯ). Одиннадцать СНЯ у 4 пациентов (9,3%) были расценены как связанные с применением препарата Кинерет®. Ни у одного пациента лечение препаратом Кинерет® не было прекращено из-за НЛР. **Условия хранения.** Хранить при температуре от 2 до 8 °С в оригинальной упаковке для защиты от воздействия света. Не замораживать. Храните в местах, недоступных для детей. Препарат Кинерет® допустимо хранить в течение 12 часов при температуре не выше 25°С. По истечению этого периода препарат необходимо выбросить. **Срок годности.** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. Подробная информация изложена в полной версии инструкции по медицинскому применению препарата Кинерет (анакинра) ЛП – 006746.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Кинерет® ЛП-006746.
2. Raphaela Goldbach-Mansky, M.D., Natalie J. Dailey, M.D., Scott W. Cannan et al. Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease Responsive to Interleukin-1 β Inhibition // N Engl J Med 2006; 355: 581-92. Протокол исследования был одобрен наблюдательным советом Национального института медицины США. Все пациенты или их родители или законные опекуны подписали информированное согласие на участие в исследовании. С сентября 2003 г. по июль 2004 г. скринировано 20 пациентов. 18 пациентов из 16 клинических центров были включены в исследование. Проспективное открытое одноцентровое исследование анакинры, без группы контроля. Принимали участие пациенты с NOMID/CINCA (4–32 года) с активным и тяжелым течением (N = 18). Пациенты исследования принимали анакинру в дозе 1–2 мг/кг/сут. Первичные конечные точки: изменение оценки в ежедневно заполняемом дневнике регистрации симптомов заболевания, уровней SAA и СРБ, и СОЭ через 3 месяца по сравнению с исходным уровнем и на момент обострения заболевания по сравнению с месяцем 3. Вторичные конечные точки: аудиография, визуальные оценки, изменения по данным МРТ головного мозга, изменения в результатах люмбальной пункции. У 8 пациентов с усилением лептоменингеального рисунка до начала лечения через 3 месяца терапии анакинрой наблюдалось разрешение этого изменения. У 33% пациентов аудиография показала улучшение слуха, у всех пациентов отмечена стабилизация показателей зрения.

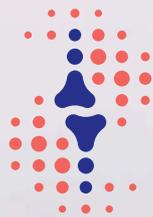
* по данным сайта grls.rosminzdrav.ru от 09.2021. **CAPS – Cryopyrin Associated Periodic Syndromes – Криопирин ассоциированные периодические синдромы.

Только для специалистов здравоохранения

ООО «Сведиш Орфан Биовитрум»
119034 г. Москва, ул. Пречистенка, д. 40/2, стр.1, ком. 12, этаж 5,
Фактический адрес: 125047, г. Москва, 4-й Лесной переулок, д. 4, офис 483
Тел. +7(495) 748 84 79.
pv.russia@sobi.com

 **Кинерет®**
(анакинра) |  **sobi**

PP-12684



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
ПАЦИЕНТОВ С РА РА¹**

Шприц с готовым раствором –
не требует подготовки перед
введением²

Полный цикл производства в РФ –
отсутствие зависимости от
импорта²

1. Мазуров В.И., и др.. Современная ревматология. 2021;15(4):13-23.
<https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-4-13-23>

2. Согласно инструкции по медицинскому применению препарата ИЛСИРА® (левилимаб), ЛП-006244 от 05.06.2020, Государственный реестр лекарственных средств <https://gls.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):** левилимаб. **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения 180 мг/мл. **Фармакологические свойства.** Левилимаб – рекомбинантное моноклональное антитело к рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) подкласса IgG1. Левилимаб связывается и блокирует как растворимые (rILP), так и мембранные рецепторы ИЛ-6 (mIL6R). Блокада обоих 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. Левилимаб применяется в комбинированной терапии с метотрексатом и/или другими синтетическими базисными противовоспалительными препаратами. **Противопоказания:** гиперчувствительность к левилимабу, 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 $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$; тромбоцитопения менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$; 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 левилимаба следующим категориям пациентов: с хроническими и рецидивирующими инфекциями или с анамнестическими указаниями на них; с сопутствующими заболеваниями, предрасполагающими к развитию инфекций; 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 левилимаба 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