

2022 (60) 1

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



Общероссийская общественная организация
«Ассоциация ревматологов России»

Rheumatology science and practice



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

60 лет



- К 60-летию журнала «Научно-практическая ревматология»
Достижения ревматологии в начале XXI века
- Вакцинация против SARS-CoV-2 при ревматических заболеваниях:
вопросы безопасности
- Перспективы применения моноклональных антител к интерлейкину 23 гуселькумаба
при псориатическом артрите: новые данные

ЖИЗНЬ В КАЖДОЙ МИНУТЕ

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

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

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

8/10 пациентов достигли PASI90, ответ на терапию 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 ИЛ23, влияющий на все клинические проявления псориатического артрита в сочетании с благоприятным профилем безопасности²⁻⁹

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

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

1. Deodhar A, et al. Lancet 2020;395:S0140-6736(20)30265-8; 2. Mease PJ, et al. Lancet 2020;395:S0140-6736(20)30263-4; 3. McInnes IB, et al. Efficacy and Safety of Guselkumab, a Monoclonal Antibody Specific to the p19-Subunit of Interleukin-23, Through Week 52 of a Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Conducted in Biologic-naïve Patients with Active Psoriatic Arthritis, Poster presented at EULAR 2020; 4. McGonagle D, et al. Effects of Guselkumab, a Monoclonal Antibody That Specifically Binds to the p19-Subunit of Interleukin-23, on Dactylitis and Enthesitis in Patients with Active Psoriatic Arthritis: Pooled Results through Week 24 from Two Phase 3 studies, Poster presented at EULAR 2020; 5. Rahman P, et al. Integrated Safety Results of Two Phase-3 Trials of Guselkumab in Patients with Psoriatic Arthritis Through the Placebo-Controlled Periods, Poster presented at EULAR 2020; 6. Blauvelt A et al. J Am Acad Dermatol 2017;76(3):405-417; 7. Reich K et al. J Am Acad Dermatol 2017;76(3):418-431; 8. Griffiths et al. Стендовый доклад на «Coastal Dermatology Symposium 2020», 15-16 октября 2020 г. 9. Инструкция по медицинскому применению препарата Тремфрея ЛП-005686 от 30.03.2021 Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. URL: <https://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. Исследований препарата Тремфрея у пациентов с нарушением функции почек или печени не проводилось. **Побочное действие.** Инфекции верхних дыхательных путей, гастроэнтерит, грибковые инфекции кожи, инфекции, вызываемые вирусом простого герпеса, гиперчувствительность, головная боль, диарея, крапивница, сыпь, артралгия, покраснение кожи в месте инъекции, 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 исследованиях I фазы у пациентов с псориазом средней и тяжелой степени получены данные о малой вероятности возникновения лекарственного взаимодействия гуселькумаба и субстратов различных изоферментов CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP1A2). При совместном применении с субстратами изоферментов CYP450 коррекция дозы гуселькумаба не требуется. Живые вакцины не должны применяться у пациентов, получающих терапию препаратом Тремфрея. Эффективность и безопасность применения препарата Тремфрея в комбинации с иммуносупрессорами, включая биологические препараты, или в комбинации с фототерапией, не изучались. **Особые указания.** Применение препарата Тремфрея может увеличивать риск возникновения инфекций. В случае развития у пациента клинически значимой или серьезной инфекции или при отсутствии ответа на стандартную терапию инфекции, следует проводить тщательное наблюдение за пациентом и отменять 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.** Сигал 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

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2022;
60(1)

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

О.А. Никитинская — 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

O.A. Nikitinskaya — PhD, Moscow, Russia

Science Editor

Yu.A. Olyunin — DM, Moscow, Russia

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Л.И. Алексеева — д.м.н., Москва, Россия
В.Н. Амирджанова — д.м.н., Москва, Россия
Л.П. Ананьева — д.м.н., профессор, Москва, Россия
А.А. Баранов — д.м.н., профессор, Ярославль, Россия
Б.С. Белов — д.м.н., Москва, Россия
Е.А. Галушко — д.м.н., Москва, Россия
Л.Н. Денисов — д.м.н., Москва, Россия
Т.В. Дубинина — к.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. Лиля — д.м.н., профессор, Москва, Россия
Т.А. Лисицына — д.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
T.V. Dubinina — PhD, 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
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;60(1):1–126
© 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 25.02.2022
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 60-летию журнала «Научно-практическая ревматология» Достижения ревматологии в начале XXI века. 5
Е.Л. Насонов, А.М. Лиля, Т.В. Дубинина, О.А. Никитинская, В.Н. Амирджанова
по поручению редакционной коллегии журнала «Научно-практическая ревматология»

ПРОБЛЕМЫ РЕВМАТОЛОГИИ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСНОЙ БОЛЕЗНИ 2019

- Вакцинация против SARS-CoV-2 при ревматических заболеваниях: вопросы безопасности. 21
Б.С. Белов, А.М. Лиля, Е.Л. Насонов

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Этанерцепт при аксиальных спондилоартритах — вопросы эффективности лечения. 32
И.З. Гайдукова, О.В. Инамова, Р.Р. Самигуллина, А.Л. Чудинов, А.С. Бычкова
- Взаимоотношения разных методов визуализации поражения тазобедренных суставов у больных с аксиальным спондилоартритом
в ходе двухлетнего наблюдательного исследования. 38
Е.М. Агафонова, Ш. Эрдес
- Сравнительная характеристика нелеченного раннего ревматоидного артрита у больных с ранним и поздним началом,
по данным Общероссийского регистра больных артритом «ОРЕЛ». 45
А.М. Сатыбалдыев, Н.В. Демидова, Г.И. Гриднева, Н.Ю. Никишина, Е.В. Герасимова, К.А. Касумова,
А.С. Мисюк, О.А. Румянцев, Е.А. Стребкова, В.Н. Сороцкая, Н.В. Чичасова, Е.Л. Насонов
- Изучение показателей периферической крови для диагностики воспалительной активности при ревматоидном артрите. 52
Ю.В. Муравьев, В.В. Лебедева, С.И. Глухова
- Динамика аутоантител к топоизомеразе I на фоне лечения ритуксимабом у больных системной склеродермией. 57
Л.П. Ананьева, Л.А. Гарзанова, О.А. Конева, М.Н. Старовойтова, О.В. Десинова, О.Б. Овсянникова,
Р.У. Шахметова, М.В. Черкасова, А.П. Александркин, Е.Л. Насонов
- Участие полиморфизмов генов *TNF*, *CRP* и *SAAI* в формировании предрасположенности к развитию анкилозирующего спондилита
и его клинических проявлений. 64
М.Ю. Крылов, И.А. Гусева, К.В. Сахарова, Е.Ю. Самаркина, Ш.Ф. Эрдес, Н.В. Коновалова, Д.А. Варламов
- Связь динамики уровня цитокинов с отдаленными результатами терапии раннего ревматоидного артрита. 72
В.В. Рыбакова, А.С. Авдеева, Д.А. Дибров, Е.Л. Насонов

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

- Перспективы применения моноклональных антител к интерлейкину 23 гуселькумаба при псориатическом артрите: новые данные. 80
Е.Л. Насонов, Т.В. Коротаева, С. Родолфи, К. Ф. Селми

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

- Посвящается памяти Зотикова А.Е.
- Современные возможности визуализации сосудистого повреждения при системных васкулитах крупных сосудов. 91
Т.В. Бекетова, В.А. Зеленов, А.Е. Зотиков

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

- Особенности поражения тазобедренного сустава при системной и суставных формах ювенильного идиопатического артрита. 102
Л.С. Сорокина, И.С. Аврусин, Р.К. Раупов, Н.Т. Гарипова, М.М. Карабахян, С.В. Хрыпов, М.А. Канева, Е.А. Исупова,
Е.В. Гайдар, И.А. Чикова, М.Ф. Дубко, В.В. Масалова, Т.С. Лихачева, Л.С. Снегирева, О.В. Калашикова, М.М. Костик

РЕВМООРТОПЕДИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

- Оценка эффективности внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов у пациентов с ревматическими заболеваниями
в реальной клинической практике. 112
А.Е. Каратеев, В.А. Нестеренко, В.Е. Бялик, В.А. Зеленов, С.Ю. Шкиреева, В.Д. Кузнецов

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Гематидроз — литературный обзор, клиническое наблюдение. 118
В.Н. Сороцкая, А.О. Плахова, Э.В. Натарева, Н.С. Руднева, Д.Ш. Вайсман, Р.М. Балабанова

ЮБИЛЕЙ

- К 90-летию Земфиры Садулаевны Алекберовой. 123
- К 85-летию профессора Ивановой Райфы Латыфовны. 124

НЕКРОЛОГ

- Павлов Вадим Петрович. 04.08.1928 — 25.01.2022. 125
- Памяти члена-корреспондента РАН Зотикова Андрея Евгеньевича (04.12.1959 — 23.08.2021). 126

C O N T E N T S

LEADING ARTICLE

- Advances in rheumatology at the beginning of the 21st century5
Evgeny L. Nasonov, Alexander M. Lila, Tatiana V. Dubinina, Oksana A. Nikininskaya, Vera N. Amirdjanova
on behalf of the editorial board of the journal "Rheumatology Science and Practice"

PROBLEMS OF RHEUMATOLOGY DURING THE 2019 CORONAVIRUS PANDEMIC

- Vaccination against SARS-COV-2 in rheumatic diseases: safety issues21
Boris S. Belov, Alexander M. Lila, Evgeny L. Nasonov

ORIGINAL RESEARCH

- Etanercept in axial spondyloarthritis — treatment efficacy32
Inna Z. Gaydukova, Oksana V. Inamova, Ruzana R. Samigullina, Anton L. Chudinov, Aleksandra S. Bychkova
- Relationship between different methods of visualization of hip joint lesions in patients with axial spondyloarthritis during a two-year observational study38
Ekaterina M. Agafonova, Shandor Erdes
- Comparative clinical characteristics of untreated early rheumatoid arthritis in patients with early and late onset according to the all-russian register of patients with arthritis "OREL"45
Azamat M. Satybaldyev, Natalia V. Demidova, Galina I. Gridneva, Nina Yu. Nikishina, Elena V. Gerasimova, Kamalya A. Kasumova, Anna S. Misiyuk, Oxana A. Rumyantseva, Ekaterina A. Strebkova, Valentina N. Sorotskaya, Natalia V. Chichasova, Evgeny L. Nasonov
- Analysis of peripheral blood parameters for the diagnosis Of inflammatory activity in rheumatoid arthritis52
Yuri V. Muravyov, Vera V. Lebedeva, Svetlana I. Glukhova
- Anti-topoisomerase I antibody level changes after b cell depletion therapy in systemic sclerosis57
Lidia P. Ananyeva, Lyudmila A. Garzanova, Olga A. Koneva I, Mayya N. Starovoytova, Oxana V. Desinova, Olga B. Ovsyannikova, Rushana U. Shayakhmetova, Mariya V. Cherkasova, Andrey P. Aleksankin, Evgeny L. Nasonov
- Involvement of polymorphisms of *TNF, CRP* and *SAAI* genes in the predisposition To the development of ankylosing spondylitis and its clinical manifestations64
Mikhail Yu. Krylov, Irina A. Guseva, Ksenia V. Sakharova, Elena Yu. Samarkina, Shandor F. Erdes, Nina V. Kononova, Dmitry A. Varlamov
- Relationship of cytokine level dynamics with long-term results of early rheumatoid arthritis therapy72
Valeriya V. Rybakova, Anastasia S. Avdeeva, Danil A. Dibrov, Evgeny L. Nasonov

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN XXI CENTURY

- Prospects for the use of monoclonal antibodies to interleukin 23 Guselkumab in psoriatic arthritis: New data80
Evgeny L. Nasonov, Tatiana V. Korotaeva, Stefano Rodolfi, Carlo F. Selmi

REVIEWS AND LECTURES

- Current imaging techniques in large vessel vasculitis91
Tatiana V. Beketova, Vasily A. Zelenov, Andrey E. Zotikov

PEDIATRIC RHEUMATOLOGY

- Differences of hip involvement in systemic and non-systemic juvenile idiopathic arthritis102
Lyubov S. Sorokina, Iliya S. Avrusin, Rinat K. Raupov, Nina T. Garipova, Mariam M. Gharabaghtsyan, Sergey V. Khrypov, Maria A. Kaneva, Eugenia A. Isupova, Ekaterina V. Gaidar, Irina A. Chikova, Margarita F. Dubko, Vera V. Masalova, Tatiana S. Likhacheva, Lyudmila S. Snegireva, Olga V. Kalashnikova, Mikhail M. Kostik

ORTHOPEDIC RHEUMATOLOGY AND REHABILITATION

- Evaluation of the effectiveness of intra-articular injections of glucocorticoids in knee synovitis in patients with rheumatic diseases in real clinical practice112
Andrey E. Karateev, Vadim A. Nesterenko, Valerii E. Bialik, Vasily A. Zelenov, Svetlana Yu. Shkireeva, Vladislav D. Kuznetsov

CLINICAL OBSERVATION

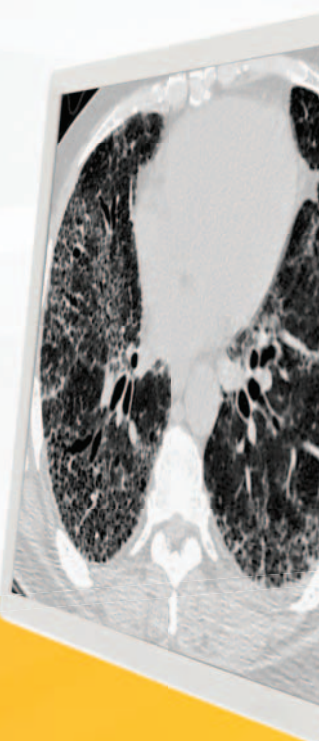
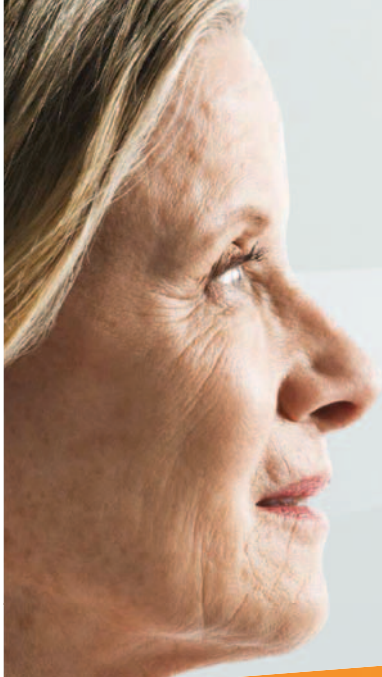
- Hematidrosis — review of literature, clinical observation118
Valentina N. Sorotskaya, Anzhela O. Plakhova, Ella V. Natarova, Natalia S. Rudneva, David S. Vaisman, Rimma M. Balabanova

JUBILEE

- To the 90 th anniversary of Zemfira S. Alekberova123
To the 85th anniversary of prof. Raifa L. Ivanova124

OBITUARY

- Pavlov Vadim P. 04.08.1928 — 25.01.2022125
In memory of Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences Zotikov Andrey E. (04.12.1959 — 23.08.2021).126



СМОТРИТЕ В БУДУЩЕЕ
УВЕРЕННЕЕ

Варгатеф® – первый и единственный¹ препарат, одобренный для лечения пациентов с ИЛФ и другими хроническими фиброзирующими ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом^{1,2}

- **INPULSIS®:** Варгатеф® в 2 раза снижает риск обострений у пациентов с ИЛФ³
- **INBUILD®:** Варгатеф® в 2 раза замедляет снижение ФЖЕЛ независимо от вида основного заболевания и независимо от ВРКТ-паттерна у пациентов с прогрессирующими фиброзирующими ИЗЛ⁴
- **SENSCIS®:** Варгатеф® в 2 раза замедляет прогрессирование ИЗЛ у пациентов с ССД⁵

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ВАРГАТЕФ® (в сокращении). Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата ВАРГАТЕФ®. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002830. **МНН:** нинтеданиб. **Лекарственная форма и состав:** мягкие капсулы 100 мг, 150 мг. **Активное вещество:** нинтеданиб эзилат. **Фармакотерапевтическая группа.** Противоопухолевое средство – протеинтирозинкиназы ингибитор. **Показания к применению.** Местнораспространенный, метастатический или рецидивирующий немелкоклеточный рак легкого (аденокарцинома) после химиотерапии первой линии в комбинации с доцетакселом. Идиопатический легочный фиброз (идиопатический фиброзирующий альвеолит); для лечения и замедления прогрессирования заболевания. Другие хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) с прогрессирующим фенотипом. Интерстициальные заболевания легких при системной склеродермии. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к нинтеданибу или любому вспомогательному компоненту препарата; беременность и период грудного вскармливания; нарушения функции печени средней и тяжелой степени (опыт применения отсутствует); тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) (опыт применения отсутствует); нарушения функции печени средней и тяжелой степени (опыт применения отсутствует); детский возраст до 18 лет (опыт применения отсутствует). В отношении противопоказаний для доцетаксела, пожалуйста, обратитесь к соответствующей инструкции по применению этого препарата. **С осторожностью.** Нарушения функции печени легкой степени тяжести; наследственная предрасположенность к кровотечениям (болезнь фон Виллебранда); стабильные метастазы в головной мозг; терапия антикоагулянтами; венозные тромбозы; перфорации ЖКТ в анамнезе; пациенты, которые ранее подвергались абдоминальному хирургическому вмешательству; артериальная тромбоэмболия. **Способ применения и дозы.** Капсулы принимают внутрь, предпочтительно во время еды. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, не разжевывая и не разламывая. **НМРЛ.** Рекомендуемая доза препарата ВАРГАТЕФ составляет 200 мг два раза в день с интервалом примерно в 12 часов со 2 по 21 день стандартного 21-дневного цикла лечения доцетакселом. ВАРГАТЕФ не должен применяться в день начала химиотерапии доцетакселом, т.е. в 1 день лечения. Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 400 мг. После окончания применения доцетаксела можно продолжить терапию препаратом ВАРГАТЕФ до тех пор, пока сохраняется клинический эффект, или до развития непереносимой токсичности. **ИЛФ, другие хронические фиброзирующие ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и ИЗЛ-ССД.** Рекомендуемая доза препарата составляет 150 мг два раза в день, приблизительно через каждые 12 часов. Максимальная суточная доза составляет 300 мг. **Побочное действие.** Наиболее часто встречаемыми нежелательными явлениями, связанными с приемом нинтеданиба, являются диарея, повышение активности ферментов печени (АЛТ и АСТ), рвота; тошнота, боль в области живота, снижение аппетита, повышение уровня ферментов печени – для ИЛФ, других хронических фиброзирующих ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и ИЗЛ-ССД. **Форма выпуска.** Капсулы 100 мг, 150 мг. По 10 капсул в А/А блистер. 6 блистеров в пачке картонной с инструкцией по медицинскому применению. **Условия хранения.** Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С и в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Условия отпуска.** Отпускается по рецепту. Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России: ООО «Берингер Ингельхайм», 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Тел: +7 495 544 50 44. Факс: +7 495 544 56 20.

Дата утверждения инструкции: 10.07.2020

ИЛФ – идиопатический легочный фиброз, ССД – системная склеродермия, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ВРКТ – высокоразрешающая компьютерная томография.

1. Согласно Государственному реестру лекарственных средств по состоянию на 9.08.2021 г., доступно по ссылке <http://grls.rosminzdrav.ru>. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ВАРГАТЕФ®. 3. Richeldi L, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS trials. *Respir Med.* 2016 Apr;113:74-79. 4. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med.* 2019;381(18):1718-1727. doi 10.1056/NEJMoa1908681. 5. Distler O, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 2019;380(26):2518-2528.



ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3.
Тел. +7 (495) 544 50 44
www.boehringer-ingelheim.com
PC-RU-101954, август 2021



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

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

Контакты: Насонов Евгений Львович, nasonov@iramn.ru
Contacts: Evgeny Nasonov, nasonov@iramn.ru

Поступила 14.12.2021
Принята 21.12.2021

К 60-летию журнала «Научно-практическая ревматология» Достижения ревматологии в начале XXI века

Е.Л. Насонов^{1,2}, А.М. Лиля^{1,3}, Т.В. Дубинина¹, О.А. Никитинская¹, В.Н. Амирджанова¹
 по поручению редакционной коллегии журнала «Научно-практическая ревматология»

В 2022 году журнал «Научно-практическая ревматология» отмечает 60-летний юбилей. В статье представлены материалы, касающиеся истории создания журнала и наиболее важных публикаций, представленных на его страницах за последние годы, в том числе обзор российских и международных исследований по фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), проблемам ревматоидного артрита, системной красной волчанки, российскому опыту применения биоаналогов генно-инженерных биологических препаратов для лечения ИВРЗ, ревматологическим аспектам коронавирусной болезни 2019 и другим проблемам вопросам.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, коронавирусная болезнь 2019

Для цитирования: Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Дубинина ТВ, Никитинская ОА по поручению редакционной коллегии журнала «Научно-практическая ревматология». Достижения ревматологии в начале XXI века. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):5–20.

ADVANCES IN RHEUMATOLOGY AT THE BEGINNING OF THE 21ST CENTURY

Evgeny L. Nasonov^{1,2}, Alexander M. Lila^{1,3}, Tatiana V. Dubinina¹, Oksana A. Nikininskaya¹, Vera N. Amirdjanova¹
 on behalf of the editorial board of the journal "Rheumatology Science and Practice"

В 2022 году журнал «Научно-практическая ревматология» отмечает 60-летний юбилей. В статье представлены материалы, касающиеся истории создания журнала и наиболее важных публикаций, представленных на его страницах за последние годы, в том числе обзор российских и международных исследований по фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), проблемам ревматоидного артрита, системной красной волчанки, российскому опыту применения биоаналогов генно-инженерных биологических препаратов для лечения ИВРЗ, ревматологическим аспектам коронавирусной болезни 2019 и другим проблемам вопросам.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, коронавирусная болезнь 2019

For citation: Nasonov EL, Lila AM, Dubinina TV, Nikininskaya OA on behalf of the editorial board of the journal "Rheumatology Science and Practice". Advances in rheumatology at the beginning of the 21st century. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(1):5–20 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-5-20

Ревматология — одна из наиболее бурно развивающихся медицинских специальностей, которая эффективно адаптирует достижения и вносит вклад в прогресс мировой фундаментальной и клинической медицинской науки [1]. В основе патогенеза иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) лежит сложное сочетание генетически детерминированных и приобретенных дефектов иммунорегуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные факторы внешней среды. Такие ИВРЗ, как ревматоидный артрит (РА) и системная красная волчанка (СКВ), — не только наиболее тяжелые хронические воспалительные заболевания человека, но и «модели» для изучения фундаментальных механизмов патогенеза и подходов к фармакотерапии других заболеваний, связанных с развитием аутоиммунитета и/или аутовоспаления. Актуальность проблемы ИВРЗ

для современной медицины определяется их высокой распространенностью в популяции, трудностью ранней диагностики, быстрым развитием инвалидности и неблагоприятным жизненным прогнозом. Высокий риск преждевременной летальности связан не только с «тяжестью» самого воспалительного процесса, но и с развитием широкого спектра коморбидных состояний [2], включая атеросклеротическое поражение сосудов и артериальную гипертензию [3, 4], интерстициальное заболевание легких [5], метаболический синдром [6] и многих других. Все это вместе взятое делает ревматологию уникальной специальностью, находящейся на стыке терапии и иммунологии.

В 2022 году исполняется 60 лет журналу «Научно-практическая ревматология», учредителями которого являются Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России» и ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. «Научно-

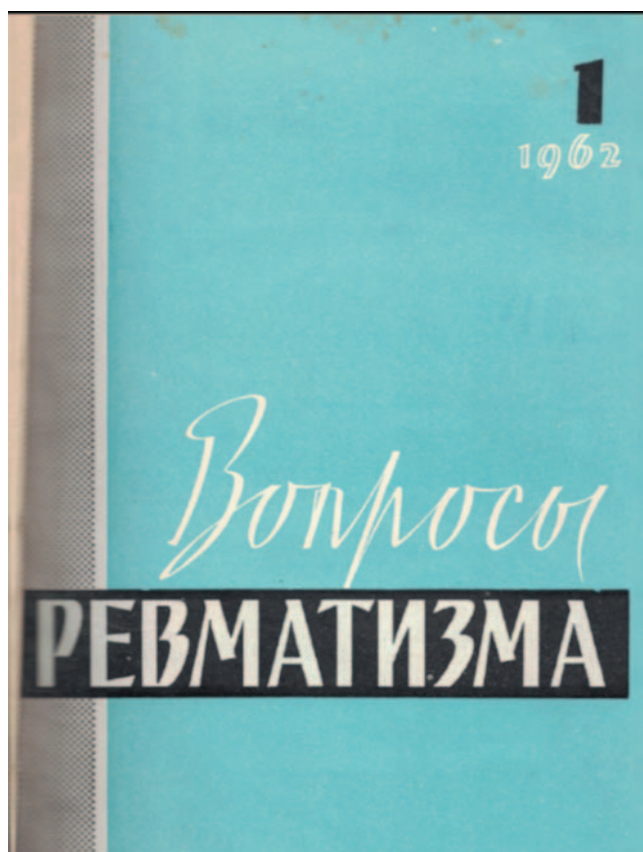


Рис. 1. Обложки журнала «Научно-практическая ревматология»



Рис. 2. Фотографии членов редколлегии журнала «Вопросы ревматизма»

практическая ревматология» — полноправный преемник журнала «Вопросы ревматизма», который начал издаваться с 1962 г. по инициативе одного из основоположников российской ревматологии академика А.И. Нестерова. В течение многих лет главным редактором журнала была академик В.А. Насонова, а в редакционную коллегию в разное время входили выдающиеся врачи и ученые нашей страны: академики Е.М. Тареев (терапия), А.Д. Адо (аллергология, иммунология), В.И. Иоффе (микробиология, иммунология), М.А. Ясиновский (терапия), П.Н. Юренев (терапия), профессора В.В. Михеев (неврология), А.А. Тустановский (биохимия), В.А. Сачков (аллергология, иммунология), М.Г. Астапенко (ревматология), В.Н. Анохин (ревматология), А.В. Долгополова (педиатрия, ревматология), М.Е. Курмаева (терапия, ревматология), И.М. Лямперт (микробиология), З.С. Алекберова (ревматология), Л.И. Беневоленская (ревматология), Н.Н. Кузьмина (ревматология, педиатрия), Э.С. Мач (ревматология), А.И. Сперанский (аллергология, иммунология), Р.М. Балабанова (ревматология) и многие другие.

С момента основания и до настоящего времени в журнале публикуются статьи ведущих ревматологов и терапевтов нашей страны, посвященные наиболее важным достижениям ревматологической науки и клинической практики. В структуре журнала традиционно присутствуют несколько разделов: «Передовая статья», «Оригинальные исследования», «Обзоры и лекции», «Клинические наблюдения», а в последние годы — «Прогресс в ревматологии в XXI веке», «Российские и международные рекомендации по лечению ревматических заболеваний», «Проблемы ревматологии в период пандемии коронавирусной болезни 2019», «Форум молодых ученых», «Педиатрическая ревматология», «Ревмоортопедия и реабилитация». В разделе «Информация» освещаются проблемы, обсуждаемые на заседаниях профильной комиссии Минздрава России по специальности «ревматология» и пленумах правления Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России».

60-летний юбилей представляется уникальным поводом для обсуждения наиболее важных проблем



Рис. 3. Заседание редколлегии журнала «Научно-практическая ревматология» (2003 г). Слева направо: В.Н. Амирджанова, Л.И. Беневоленская, В.А. Насонова (главный редактор журнала), Е.Л. Насонов

современной ревматологии, нашедших отражение на страницах журнала «Научно-практическая ревматология» за последние годы.

Прогресс в ревматологии в XXI веке

В разделе «Прогресс в ревматологии в XXI веке» была представлена серия аналитических обзоров, посвященных изучению фундаментальных механизмов патогенеза ИВРЗ [1–8] и новых лабораторных и инструментальных (УЗИ, МРТ, капилляроскопия) методов ранней диагностики, биомаркеров активности воспаления, прогноза и персонализации терапии при этих заболеваниях [9, 10]. Особое внимание было уделено проблемам фармакотерапии ИВРЗ, для лечения которых в начале XXI века специально разработано более 20 инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) — моноклональные антитела (мАТ) и рекомбинантные белки, блокирующие активность провоспалительных цитокинов [11], в том числе интерлейкина (ИЛ) 17 [12, 13], ИЛ-6 [14–21], ИЛ-1 [22–26], фактора некроза опухоли (ФНО) α [27–29], ИЛ-23 [30], ИЛ-5 [31], фактора роста нервов [32], патологическую активацию В-клеток (ритуксимаб, РТМ) [33–40] и Т-клеток (абатацепт, АБЦ) [41–43], В-клеточных цитокинов (белимумаб, БЛМ) [44–47], интерферона (ИФН) α (анифролумаб, АФМ) [48, 49], а в последние годы — группа синтетических «таргентных» препаратов (малые молекулы), блокирующих

сигнализацию цитокинов, участвующих в развитии воспаления: ингибиторы Янус-киназы (JAK, Janus Kinase) [50] — тофацитиниб [51–53], барицитиниб [54], упадацитиниб [55]. Изучение клинических и иммунологических эффектов ГИБП позволяет не только повысить эффективность терапии ИВРЗ, включая РА, СКВ, анкилозирующий спондилит (АС), псориатический артрит (ПсА) и другие, но и получить новые данные о патогенезе этих и других иммуновоспалительных заболеваний человека.

Российские и международные рекомендации по лечению ревматических заболеваний

Специальный раздел посвящен российским и международным рекомендациям (Европейская антиревматическая лига, Американская коллегия ревматологов) по диагностике и лечению ИВРЗ, в том числе РА [56–62], АС [63–68], подагры [69–73], СКВ [74–77], системных васкулитов [78–82], острой ревматической лихорадки [83, 84], болезни Лайма [85], болезни Бехчета [86], IgG4-связанного заболевания [87], остеопороза [88, 89] и профилактики падений [90], а также вакцинации пациентов с ИВРЗ [91], периоперационному ведению и антиревматической терапии пациентов с ревматическими заболеваниями перед тотальным эндопротезированием коленных и тазобедренных суставов [92], коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

[93], профилактике и лечению кардиоваскулярных осложнений [94], рациональному применению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [95, 96], лечению мышечно-скелетной боли [97], применению биоаналогов ГИБП в ревматологии [98].

Ревматоидный артрит

Особенно большое внимание на страницах журнала уделялось РА — «визитной карточке» современной ревматологии [99, 100]. Согласно современной концепции «лечение до достижения цели» («Treat-To-Target»), стратегической целью лечения РА является ремиссия заболевания, достижение которой ассоциируется со снижением риска потери трудоспособности, инвалидности и увеличением продолжительности жизни пациентов. Метотрексат (МТ) является препаратом «первой линии» лечения активного РА и основным компонентом стратегии «лечение до достижения цели» [56, 57, 59]. В рамках изучения этой проблемы было инициировано исследование «РЕМАРКА» (Российское Исследование Метотрексата и биологических препаратов при Раннем Активном Артрит), результаты которого свидетельствуют о том, что раннее контролируемое лечение подкожным МТ позволяет добиться ремиссии более чем у половины пациентов и снизить потребность в назначении ГИБП [101–103]. Хотя внедрение современной стратегии лечения РА и новых методов терапии привело к более высокой частоте развития ремиссии, чем это имело место в предыдущие декады, остается много теоретических и клинических проблем, касающихся как определения самого понятия «ремиссия», ее характеристики и типов, так и подходов к оптимальной тактике «симптоматической» и «патогенетической» лекарственной терапии РА на разных стадиях болезни. К ним в первую очередь относится гетерогенность патогенетических механизмов РА, что находит свое отражение в существовании широкого спектра фенотипов и эндотипов заболевания и позволяет рассматривать РА не как «одну болезнь», а как клинко-иммунологический синдром. В последние годы особое внимание привлечено к проблеме «рефрактерного» РА, который рассматривается как субтип заболевания, при котором последовательное назначение оптимальных доз МТ в комбинации с ГК и как минимум двух ГИБП с разными механизмами действия (например, ингибиторы ФНО- α или ИЛ-6 рецепторов и РТМ или АБЦ) не приводит к клинически значимому снижению воспалительной активности РА [99, 104, 105]. Резистентность к терапии при РА может быть связана со многими факторами, имеющими как субъективную, так и объективную природу. Для «ложной» резистентности к терапии характерно несоответствие между наличием объективных признаков воспаления и плохим самочувствием пациентов (боль, усталость), зависящее от преобладания «невоспалительных» механизмов боли (нарушение центральной сенситизации), депрессией, фибромиалгией, вторичными дегенеративными изменениями в суставах [106–113]. Учитывая гетерогенность механизмов патогенеза РА на разных стадиях болезни, «резистентность» к терапии может быть связана с выбором «неправильного» препарата, не влияющего на преобладающие механизмы патогенеза, с нарушением фармакокинетики ГИБП, связанным с синтезом антилекарственных антител (АЛА). Интенсивно изучается роль генетических факторов резистентности,

включая полиморфизм генов, участвующих в регуляции метаболизма МТ, генов цитокинов и эпигенетических факторов, которые могут влиять на эффективность терапии [99, 104].

Системная красная волчанка

Системная красная волчанка — прототип системной аутоиммунной патологии человека, относится к числу чрезвычайно гетерогенных заболеваний с точки зрения как клинических проявлений, так и генетической предрасположенности и механизмов патогенеза, что нередко затрудняет раннюю диагностику и не позволяет персонализировать терапию [114]. В соответствии с концепцией «лечение до достижения цели», целью терапии является достижение состояния ремиссии (или низкой активности) как основы для предотвращения необратимого повреждения внутренних органов (в том числе связанного с коморбидной патологией). Прогресс фундаментальных исследований в области молекулярной биологии и иммунологии способствовал расшифровке механизмов иммунопатологии СКВ, что послужило теоретическим обоснованием для разработки новых подходов к фармакотерапии заболевания: блокирование альтернативных молекулярных и клеточных биологических «мишеней», участвующих в развитии воспаления и аутоиммунитета (цитокины и ИФН типов I и II, компоненты комплемента); «регуляторы» иммунометаболических процессов в клетках иммунной системы; внутриклеточные сигнальные пути и факторы транскрипции, модулирующие активность цитокинов; патологическая активация В-клеток и плазматических клеток; трансплантация мезенхимальных стволовых клеток; активация Т-регуляторных (reg) клеток и многие другие [47, 114, 115].

Важное место в лечении СКВ занимает белимумаб, представляющий собой человеческие моноклональные антитела (IgG1 λ) к BAFF (B cell-activating factor) и являющийся первым «таргетным» ГИБП, специально разработанным для лечения СКВ [44, 45]. Эффективность и безопасность БЛМ при СКВ у взрослых и детей, включая волчаночный нефрит (ВН), возможность комбинированной терапии с РТМ, стероид-сберегающее действие препарата, способность предотвращать необратимое поражение внутренних органов свидетельствуют о необходимости более широкого его применения в клинической практике [116–119].

Среди новых «патогенетических» мишеней для лечения СКВ особое внимание привлекает ИФН типа I, гиперпродукция которого придает фундаментальное значение в иммунопатогенезе этого заболевания [48]. Комплекс данных, полученных в процессе фундаментальных и клинических исследований, послужил основанием для разработки нового подхода к фармакотерапии СКВ, связанного с использованием моноклональных антител, блокирующих активность ИФН типа I или его рецепторов. В ряду этих препаратов особое место занимает анифролумаб, представляющий собой человеческие моноклональные антитела, блокирующие клеточные рецепторы для ИФН- α — IFNAR1 (Interferon Alpha And Beta Receptor Subunit 1) [49]. Данные клинических исследований АФМ свидетельствуют о том, что в арсенал фармакотерапии СКВ вошел новый эффективный препарат, разработка которого является примером беспрецедентно быстрого внедрения

достижений фундаментальных исследований в клиническую практику как основной парадигмы трансляционной и персонализированной медицины.

Российские биоаналоги и оригинальные ГИБП. Участие в международных и российских исследованиях ГИБП

Благодаря достижениям молекулярной биологии и биотехнологии была решена проблема широкомасштабного производства моноклональных антител и рекомбинантных белков, безопасных для введения в организм человека. Внедрение инновационных ГИБП в клиническую практику не только позволило повысить эффективность терапии и улучшить прогноз у пациентов, страдающих наиболее тяжелыми формами ИВРЗ, но и привело к кардинальному удорожанию лечения. Поэтому снижение стоимости лечения эффективными, но дорогостоящими ГИБП, а следовательно, увеличение доступности инновационной терапии у пациентов, живущих в странах с ограниченными экономическими ресурсами, является наиболее приоритетной задачей здравоохранения всех стран мира. Это задача решается благодаря разработке биоаналогов (biosimilars) — биологических лекарственных препаратов, схожих по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющим идентичный способ введения [98].

В журнале впервые опубликована серия статей, посвященных эффективности и безопасности российских биоаналогов ГИБП, разработанных фармацевтической компанией «БИОКАД»: Ацеллбия (биоаналог Ритуксимаба) — при РА [120–125], Нетакимаб (мАТ к ИЛ-17 А) — при ПсА [126] и АС [127], BCD-055 (биоаналог инфликсимаба) — при АС [128], — которые послужили основанием для регистрации этих препаратов в России и включения в российские клинические рекомендации.

Особый интерес представляют результаты успешных испытаний препарата Олокизумаб (фармацевтическая компания Р-ФАРМ), представляющего собой мАТ к ИЛ-6 и являющегося первым препаратом класса ингибиторов ИЛ-6, блокирующим не ИЛ-6 рецептор, а саму молекулу этого важного провоспалительного цитокина [129]. В настоящее время завершилась серия крупных международных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РПКИ) (CREDO-1, CREDO-2, CREDO-3), результаты которых опубликованы в ведущих зарубежных журналах [130–133] и в течение 2022 года будут широко представлены на страницах журнала «Научно-практическая ревматология».

Заслуживают внимание материалы (субанализы), касающиеся вклада российских ревматологов в клинические испытания новых ГИБП в рамках международных РПКИ, в том числе секукинаумаба (мАТ к ИЛ-17 А)

при ПсА (исследования FUTURE 1 и FUTURE 2) [134] и АС (исследования MEASURE 1 и MEASURE 2) [135] и сарилумаба (мАТ к ИЛ-6 Р) при РА (исследование MOBILITY) [136].

Проблемы ревматологии в период пандемии COVID-19

В течение последних двух лет особое внимание ревматологов привлечено к проблеме коронавирусной болезни 2019 (COVID-19, coronavirus disease 2019), этиологически связанной с вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2). Пандемия COVID-19 не только имеет огромное социальное значение, но и привлекает внимание к принципиально новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии заболеваний человека. За время, прошедшее с начала пандемии, было проведено беспрецедентное число клинических и экспериментальных исследований, привлечших пристальное внимание к ревматологическим проблемам COVID-19. За этот период в журнале была опубликована серия статей, отражающих наиболее актуальные аспекты этой проблемы в ревматологии [19, 93, 137–149]. Уникальный опыт, накопленный в ревматологии в процессе изучения патогенетических механизмов и фармакотерапии ИВРЗ, имеет большое значение для расшифровки природы патологических процессов, лежащих в основе тяжелых, потенциально смертельных осложнений COVID-19, и совершенствования терапии, в том числе с использованием противовоспалительных препаратов, которые в течение многих лет специально разрабатывались для лечения ИВРЗ.

В статье представлен далеко не полный круг проблем, который рассматривался на страницах журнала «Научно-практическая ревматология». Авторы выражают надежду, что и дальнейшем, аккумулируя российский и мировой опыт, журнал будет способствовать прогрессу российской ревматологии.

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.

Благодарность

Авторы выражают искреннюю признательность всем ревматологам, поддержавшим журнал своими научными публикациями.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ. Достижения ревматологии в XXI веке. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):133–140. [Nasonov EL. Achievements in rheumatology in the XXI century. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):133–140 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-133-140
- 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
3. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(2):122-128. [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: Latest data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):122-128 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-122-128
 4. Новикова ДС, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Артериальная гипертензия при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(3):52-68. [Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. Arterial hypertension in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(3):52-68 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-574
 5. Бестаев ДВ, Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ. Поражение легких при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(4):451-457. [Bestaev DV, Karateev DE, Nasonov EL. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):451-457 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-451-457
 6. Кондратьева ЛВ, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Метаболический синдром при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(3):302-312. [Kondratyeva LV, Popkova TV, Nasonov EL. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):302-312 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1506
 7. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы научных исследований. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(3):230-237. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases: Results and prospects for researches. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):230-237 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-230-237
 8. Бекетова ТВ. Развитие ревматологии на этапе становления нового технологического уклада. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(5):490-495. [Beketova TV. The development of rheumatology at the stage of formation of a new technological paradigm. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(5):490-495 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-490-495
 9. Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Инновационные технологии в лабораторной диагностике ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2010;48(2):13-20. [Aleksandrova EN, Nasonov EL. Innovative technologies in the laboratory diagnosis of rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(2):13-20 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-1411
 10. Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Современные подходы к лабораторной диагностике ревматических заболеваний: роль молекулярных и клеточных биомаркеров. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):324-338. [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. Current approaches to the laboratory diagnosis of rheumatic diseases: Role of molecular and cellular biomarkers. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):324-338 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-324-338
 11. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):409-419. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409-419 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
 12. Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):68-86. [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: A focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):68-86 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
 13. Насонов ЕЛ, Денисов ЛН, Станислав МЛ. Интерлейкин 17 — новая мишень для антицитокиновой терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(5):545-552. [Nasonov EL, Denisov LN, Stanislav ML. Interleukin-17 is a new target for anti-cytokine therapy of immune inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):545-552 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1547
 14. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Панасюк ЕЮ. Ингибция интерлейкина 6 — новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(4):416-427. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Panasyuk EYu. Interleukin 6 inhibition: New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):416-427 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1254
 15. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):590-599. [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: Achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590-599 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
 16. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Эффективность и безопасность сарилумаба (полностью человеческие моноклональные антитела к рецептору интерлейкина 6) при ревматоидном артрите: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(5):564-577. [Nasonov EL, Lila AM. The efficacy and safety of sarilumab, fully human monoclonal antibodies against interleukin 6 receptor, in rheumatoid arthritis: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(5):564-577 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-564-57
 17. Бекетова ТВ, Насонов ЕЛ. Инновационные методы лечения артериита Такаясу: в фокусе ингибиторы интерлейкина 6. Собственный опыт применения тоцилизумаба и 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):536-548 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2017-536-548
18. Ананьева ЛП. Перспективы применения тоцилизумаба при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):632-640. [Ananyeva LP. Prospects for using tocilizumab in systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):632-640 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2015-632-640
 19. Насонов ЕЛ. Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):245-261. [Nasonov EL. Immunopathology and immunopharmacotherapy of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Focus on interleukin 6. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):245-261 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2020-245-261
 20. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Лиля АМ, Насонов ЕЛ. Интерлейкин 6 как патогенетический фактор, опосредующий формирование клинических проявлений, и мишень для терапии ревматических заболеваний и депрессивных расстройств. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(3):318-327. [Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Lila AM, Nasonov EL. Interleukin 6 as a pathogenic factor mediating clinical manifestations and a therapeutic target for rheumatic diseases and depressive disorders. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):318-327 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2019-318-327
 21. Попкова ТВ, Новиков ДС, Насонов ЕЛ. Интерлейкин 6 и сердечно-сосудистая патология при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(4):64-72. [Popkova TV, Novikov DS, Nasonov EL. Interleukin 6 and cardiovascular pathology in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(4):64-72 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2011-63
 22. 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
 23. Насонов ЕЛ, Файст Е. Болезнь Стилла взрослых: новые горизонты. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):645-665. [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
 24. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Роль интерлейкина 1 в развитии атеросклероза. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56:28-34. [Nasonov EL, Popkova TV. Role of interleukin 1 in the development of atherosclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:28-34 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2018-28-34
 25. 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:35-40 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2018-35-40
 26. Елисеев МС, Насонов ЕЛ. Применение канакинумаба при подагре. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56:41-48. [Eliseev MS, Nasonov EL. Therapy with canakinumab for gout. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:41-48 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2018-41-48
 27. Насонов ЕЛ, Амирджанова ВН. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита: фокус на цертолизумаба пэгол. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(1):40-49. [Nasonov EL, Amirdzhanova VN. New aspects of the pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: A focus on certolizumab pegol. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(1):40-49 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2011-866
 28. Каратеев ДЕ. Этанерцепт (обзор международных исследований). *Научно-практическая ревматология*. 2009;47(5):52-57. [Karateev DE. Etanercept (review of international studies). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(5):52-57 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2009-589
 29. Насонов ЕЛ. Применение ингибиторов фактора некроза опухоли при ревматоидном артрите: место этанерцепта. *Научно-практическая ревматология*. 2008;46(5s):1-20. [Nasonov EL. The use of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: The place of etanercept. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(5s):1-20 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2008-701
 30. Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ. Перспективы применения моноклональных антител к интерлейкину 23 гуселькумаба при псориатическом артрите: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2022. Принята к печати. [Nasonov EL, Korotaeva TV. Prospects for the use of monoclonal antibodies to interleukin 23, guselcumab in psoriatic arthritis: New data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022. Accepted for publication (In Russ.)).
 31. Бекетова ТВ, Арсеньев ЕВ. Интерлейкин 5 — новая мишень для терапии эозинофильного гранулематоза с полиангиитом. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):321-329. [Beketova TV, Arseniev EV. Interleukin-5 is a new target in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):321-329 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2020-321-329
 32. Каратеев АЕ, Лила АМ, Алексеева ЛИ. Перспективы применения танезумаба при хронической боли. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):192-200. [Karateev AE, Lila AM, Alekseeva LI. Use of tanezumab for chronic pain treatment. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):192-200 (In Russ.)). doi: 10.47360/1995-4484-2021-192-200
 33. Насонов ЕЛ. Ритуксимаб в лечении ревматических болезней. *Научно-практическая ревматология*. 2008;46(1s):3-10. [Nasonov EL. Rituximab in the treatment of rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(1s):3-10 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2008-1
 34. Насонов ЕЛ. Перспективы анти-B-клеточной терапии в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(5):539-548. [Nasonov EL. Prospects for anti-B-cell therapy in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(5):539-548 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2018-539-548

35. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Ананьева ЛП, Васильев ВИ, Соловьев СК, Авдеева АС. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57:1-40. [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, Vasilyev VI, Solovyev SK, Avdeeva AS. Prospects for anti-B-cell therapy in immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57:1-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40
36. Левицки А, Линдер С, ван Волленховен РФ. Ритуксимаб в терапии системной красной волчанки. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(3):223-239. [Levitsky A, Linder S, van Vollenhoven RF. Rituximab in the management of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):223-239 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1494
37. Ананьева ЛП, Соловьев СК, Бекетова ТВ, Васильев ВИ, Антелова ОА, Александрова ЕН, и др. Анти-В-клеточная терапия при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: эффективность и переносимость у 229 больных. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(5):495-506. [Ananieva LP, Soloviyov SK, Beketova TV, Vasiliev VI, Antelava OA, Aleksandrova EN, et al. Anti-B-cell therapy at immune inflammatory rheumatic diseases: Efficacy and tolerability in 229 patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):495-506 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-495-506
38. Арефьева АН. Применение ритуксимаба при системной красной волчанке у детей: обзор литературы. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(5):578-583. [Arefyeva AN. Use of rituximab in systemic lupus erythematosus in children: A review. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(5):578-583 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-578-583
39. Кусевич ДА, Авдеева АС. Эффективность и безопасность применения ритуксимаба при ревматоидном артрите (новые данные). *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):420-428. [Kusevich DA, Avdeeva AS. The efficacy and safety of rituximab in rheumatoid arthritis: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):420-428 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-420-428
40. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Деплеция В-клеток при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):384-393. [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: 10.14412/1995-4484-2021-384-393
41. Насонов ЕЛ. Абатацепт при ревматоидном артрите: новая форма, новые механизмы, новые возможности. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(5):522-541. [Nasonov EL. Abatacept for rheumatoid arthritis: A novel formulation, new mechanisms, new possibilities. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):522-541 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-522-541
42. Борисова МА, Лукина ГВ, Сигидин ЯА, Лучихина ЕЛ, Каратеев ДЕ, Аронова ЕС, и др. Сравнительная оценка эффективности и безопасности абатацепта у пациентов с разной длительностью ревматоидного артри-
та. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(6):667-673. [Borisova MA, Lukina GV, Sigidin YaA, Luchikhina EL, Karateev DE, Aronova ES, et al. Comparative evaluation of the efficacy and safety of abatacept in patients with different duration of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):667-673 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-667-673
43. Борисова МА, Лукина ГВ, Сигидин ЯА, Лучихина ЕЛ, Каратеев ДЕ, Новиков АА, и др. Влияние абатацепта на динамику биомаркеров крови у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):368-375. [Borisova MA, Lukina GV, Sigidin YaA, Luchikhina EL, Karateev DE, Novikov AA, et al. The effect of abatacept on blood biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):368-375 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-368-375
44. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Денисов ЛН, Станислав МЛ, Соловьев СК. Белимумаб: прогресс в лечении системной красной волчанки. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(5):13-19. [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Denisov LN, Stanislav ML, Solovyov SK. Belimumab: Advances in drug therapy for systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(5):13-19 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1174
45. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Лиля АМ. Белимумаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):367-383. [Nasonov EL, Popkova TV, Lila AM. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: 20 years of basic research, 10 years of clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):367-383 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2021-367-383
46. Супоницкая ЕВ, Александрова ЕН, Алксанкин АП, Насонов ЕЛ. Влияние терапии генно-инженерными биологическими препаратами на субпопуляции В-лимфоцитов при ревматических заболеваниях: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(1):78-83. [Suponitskaya EV, Aleksandrova EN, Aleksankin AP, Nasonov EL. Impact of therapy with biological agents on B-lymphocyte subpopulations in rheumatic diseases: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):78-83 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-78-83
47. Насонов ЕЛ, Соловьев СК. Перспективы фармакотерапии системной красной волчанки. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(3):311-321. [Nasonov EL, Solovyev SK. Prospects for pharmacotherapy of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):311-321 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-311-321
48. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):452-461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):452-461 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461
49. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Попкова ТВ. Новые возможности фармакотерапии системной красной вол-

- чанки: перспективы применения анифролумаба (моноклональные антитела к рецепторам интерферона типа I). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(5):537-546. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Popkova TV. New possibilities of pharmacotherapy for systemic lupus erythematosus: Prospects for the use of anifrolumab (monoclonal antibodies to type I interferon receptor). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(5):537-546 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-537-546
50. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(1):8-16. [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: New opportunities and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16
 51. 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
 52. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Ли́ла 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
 53. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Ли́ла АМ. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть II). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):214-224. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Lila AM. Efficacy and safety of tofacitinib for immunemediated inflammatory rheumatic diseases (Part II). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):214-224 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-214-224
 54. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Бариситиниб: новые возможности фармакотерапии ревматоидного артрита и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):304-316. [Nasonov EL, Lila AM. Baricitinib: New pharmacotherapy options for rheumatoid arthritis and other immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):304-316 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-304-316
 55. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Перспективы применения упацитиниба при ревматоидном артрите и других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(5):532-543. [Nasonov EL, Lila AM. The progress of rheumatology in the 21st century potential uses of upadacitinib in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(5):532-543 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-532-543
 56. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ, Лукина ГВ, Жилыев ЕВ, Амриджанова ВН, и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» — 2014 (часть 1). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(5):477-494. [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, Lukina GV, Zhilyaev EV, Amirdzhanova VN, et al. Project: Recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian public organization «Association of rheumatologists of Russia» — 2014 (Part 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):477-494 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494
 57. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита — 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(6):609-622. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis — 2013: General characteristics and disputable problems. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):609-622 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-609-22
 58. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(5):557-571. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: Russian and international guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):557-571 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-557-571
 59. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):8-26. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): The role of methotrexate. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):8-26 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-8-26
 60. Насонов ЕЛ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место глюкокортикоидов. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(3):238-250. [Nasonov EL. New guidelines for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): The place of glucocorticoids. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):238-250 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-238-250
 61. Насонов ЕЛ. Рекомендации EULAR по диагностике и лечению раннего артрита: 2016. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(2):138-150. [Nasonov EL. The 2016 EULAR guidelines for the diagnosis and treatment of early arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):138-150 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-138-150
 62. Орлова ЕА, Каратеев ДЕ, Булгакова НА. Лечение ревматоидного артрита до достижения цели (Treat to Target): российская версия международных рекомендаций для пациентов. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(3):246-254. [Orlova EV, Karateev DE, Bulgakova NA. Treating rheumatoid arthritis to target: Russian version of international guidelines for patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):246-254 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1496
 63. Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Годзенко АА, Лапшина СА, Ребров АП, Румянцева ОА, и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим

- спондилитом в клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):344-350. [Dubinina TV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, Lapshina SA, Rebrov AP, Rumyansteva OA, et al. Guidelines for the assessment of disease activity and functional status in patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):344-350 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-344-350
64. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Коротаева ТВ, Дубинина ТВ, Оттева ЭН, Бадюкин ВВ, и др. Ремиссия при аксиальных спондилоартритах — определение и инструменты оценки (рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»). *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(1):10-14. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Korotaeva TV, Dubinina TV, Otteva EN, Badokin VV, et al. Remission in axial spondyloarthritis: Definition and evaluation tools (recommendations of the Spondyloarthritis Study Group of Experts, All-Russian public organization «Association of rheumatology of Russia»). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):10-14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-10-14
 65. Эрдес ШФ. Новая редакция Т2Т (лечение до достижения цели) при спондилоартритах. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(5):572-575. [Erdes SF. The new version of T2T (Treat-to-Target) for spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):572-575 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-572-575
 66. Дубинина ТВ, Подряднова МВ, Красненко СО, Эрдес ШФ. Лечебная физкультура при анкилозирующем спондилите: рекомендации и реальность. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):187-191. [Dubinina TV, Podryadnova MV, Krasnenko SO, Erdes SF. Therapeutic exercise for patients with ankylosing spondylitis: Recommendations and reality. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):187-191 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-187-191
 67. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Оттева ЭН, Бадюкин ВВ, Бочкова АГ, Бугрова ОВ, и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит, мониторинг эффективности и безопасности (проект рекомендаций группы экспертов по диагностике и лечению спондилоартритов). *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1S):67-74. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Otteva EN, Badokin VV, Bochkova AG, Bugrova OV, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis, monitoring their efficacy and safety (draft guidelines of the Expert Spondyloarthritis Diagnosis and Treatment Group). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1S):67-74 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-67-74
 68. Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ, Лапшина СА, Мясоутова ЛИ, Румянцева ОА, и др. Проект рабочей классификации анкилозирующего спондилита. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(6):604-608. [Erdes SF, Bochkova AG, Dubinina TV, Lapshina SA, Myasoutova LI, Rumyantseva OA, et al. Project of working classification of ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):604-608 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-604-8
 69. Елисеев МС. Новые международные рекомендации по диагностике и лечению подагры. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):141-146. [Eliseev MS. New international recommendations for the diagnosis and treatment of gout. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):141-146 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-141-146
 70. Елисеев МС. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):600-609. [Eliseev MS. Updated EULAR guidelines for the management of gout. Comments on certain items. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):600-609 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-600-609
 71. Елисеев МС. Классификационные критерии подагры (рекомендации ACR/EULAR). *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):581-585. [Eliseev MS. Gout classification criteria (ACR/EULAR guidelines). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):581-585 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-581-585
 72. Елисеев МС. Рекомендации Американской коллегии ревматологов (2020 г.) по ведению больных подагрой: что нового и что спорно. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):129-133. [Eliseev MS. ACR management guidelines for the treatment of gout: What's new and what's controversial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):129-133 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-129-133
 73. Владимиров СА, Елисеев МС. Современная стратегия лечения болезни депоирования кристаллов пирофосфата кальция. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(6):746-752. [Vladimirov SA, Eliseev MS. Current strategy in the treatment of calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):746-752 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-746-752
 74. Попкова ТВ, Панафикина ТА, Соловьев СК. По материалам обновленных рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) по лечению системной красной волчанки — 2019: дискуссионные вопросы и комментарии. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(5):496-510. [Popkova TV, Panafidina TA, Solovyev SK. According to the 2019 updated European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the treatment of systemic lupus erythematosus: Debatable issues and comments. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(5):496-510 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-496-510
 75. Асеева ЕА, Соловьев СК, Насонов ЕЛ. Современные методы оценки активности системной красной волчанки. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(2):186-200. [Aseeva EA, Solovyev SK, Nasonov EL. Current methods for evaluating the activity of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):186-200 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-648
 76. Панафикина ТА, Попкова ТВ, Соловьев СК. Мониторинг больных системной красной волчанкой: общая характеристика и дискуссионные вопросы (по материалам рекомендаций Канадской ассоциации ревматологов). *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(3):255-264. [Panafidina TA, Popkova TV, Solovyev SK. Monitoring patients with systemic lupus erythematosus: General characteristics and discussion ques-

- tions (according to the Canadian Rheumatology Association recommendations). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):255-264 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2019-255-264
77. Каледа МИ, Никишина ИП. Современные международные рекомендации по диагностике и лечению системной красной волчанки с ювенильным дебютом. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(4):405-415. [Kaleda MI, Nikishina IP. Current international guidelines for the diagnosis and treatment of juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):405-415 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2018-405-415]
 78. Бекетова ТВ, Волков МЮ. Международные рекомендации по диагностике и лечению эозинофильного гранулематоза с полиангиитом – 2015. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(2):129-137. [Beketova TV, Volkov MYu. The 2015 International guidelines for the diagnosis and treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):129-137 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2016-129-137]
 79. Бекетова ТВ, Сатыбалдыев АМ, Денисов ЛН. Международные рекомендации по ведению больных гигантоклеточным артериитом и ревматической полимиалгией: итоги 2015 года. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(4):390-394. [Beketova TV, Satybalдыеv AM, Denisov LN. International guidelines for the management of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: The 2015 results. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(4):390-394 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2016-390-394]
 80. Бекетова ТВ. Европейские (EULAR/ERA-EDTA) рекомендации по диагностике и лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов – 2016. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):12-16. [Beketova TV. The 2016 European (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the diagnosis and management of ANCA-associated systemic vasculitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):12-16 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2017-12-16]
 81. 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. [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]
 82. Бекетова ТВ, Попов ИЮ, Зеленев ВА. Обзор рекомендаций American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation по лечению системных васкулитов крупных сосудов (гигантоклеточного артериита и артериита Такаясу). *Научно-практическая ревматология*. 2022. Принята к печати. [Beketova TV, Popov IYu, Zelenov VA. Review of American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation recommendations for the treatment of systemic large vessel vasculitis (giant cell arteritis and Takayasu's arteritis). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022. Accepted for publication (In Russ.)).]
 83. Белов БС, Кузьмина НН, Медынцева ЛГ, Бабаева АР, Шостак НА, Жилиев ЕВ, и др. Диагностика острой ревматической лихорадки. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(4):395-397. [Belov BS, Kuzmina NN, Medyntseva LG, Babaeva AR, Shostak NA, Zhilyaev EV, et al. Diagnosis of acute rheumatic fever. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(4):395-397 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2016-395-397]
 84. Кузьмина НН, Белов БС, Медынцева ЛГ. Острая ревматическая лихорадка в XXI веке – проблема, которую забывать нельзя. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):5-9. [Kuzmina NN, Belov BS, Medyntseva LG. Acute rheumatic fever in the 21st century: The problem that cannot be forgotten. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):5-9 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2016-5-9]
 85. Белов БС, Ананьева ЛП. Болезнь Лайма: современные подходы к профилактике, диагностике и лечению (по материалам международных рекомендаций 2020 г.). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(5):547-554. [Belov BS, Ananyeva LP. Lyme disease: Modern approaches to prevention, diagnosis and treatment. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(5):547-554 (In Russ.)). doi: 10.47360/1995-4484-2021-547-554]
 86. Лисицына ТА, Алекберова ЗС, Голоева РГ. Новые рекомендации по ведению пациентов с болезнью/синдромом Бехчета (EULAR, 2018). *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(2):133-141. [Lisitsyna TA, Alekberova ZS, Goloeva RG. New guidelines for the management of patients with Behcet's disease/syndrome (EULAR, 2018). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):133-141 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2019-133-141]
 87. Сокол ЕВ. Новые классификационные критерии IgG4-связанного заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR)/Европейской антиревматической лиги (EULAR), 2019 г. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):368-375. [Sokol EV. The new 2019 American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) classification criteria for IgG4-related disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):368-375 (In Russ.)). doi: 10.47360/1995-4484-2020-368-375]
 88. Торопцова НВ. Обзор клинических рекомендаций Американской коллегии ревматологов (ACR) по профилактике и лечению глюкокортикоидного остеопороза. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(2):144-151. [Toroptsova NV. Review of American College of Rheumatology (ACR) clinical guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):144-151 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2018-144-151]
 89. Лесняк ОМ, Никитинская ОА, Торопцова НВ, Белая ЖЕ, Белова КЮ, Бордакова ЕВ, и др. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций). *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(4):403-408. [Lesnyak OM, Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, Belaya ZE, Belova KYu, Bordakova EV, et al. The prevention, diagnosis, and treatment of vitamin D and calcium deficiencies in the adult population of Russia and in patients with osteoporosis (according to the materi-

- als of prepared clinical recommendations). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):403-408 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2015-403-408
90. Сафонова ЮА, Зоткин ЕГ, Торопцова НВ. Диагностика риска и профилактика падений: проект клинических рекомендаций Ассоциации ревматологов России и Российской ассоциации по остеопорозу. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):133-139. [Safonova YuA, Zotkin EG, Toroptsova NV. Diagnosis for risk for falls and their prevention: Draft clinical guidelines by the Association of Rheumatologists of Russia and the Russian Osteoporosis Association. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):133-139 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2020-133-139]
 91. Белов БС, Тарасова ГМ, Муравьева НВ. Вакцинация в ревматологии – 2019 (по материалам рекомендаций EULAR). *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(6):618-625. [Belov BS, Tarasova GM, Muravyeva NV. Vaccination in rheumatology (the 2019 update of EULAR recommendations). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(6):618-625 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2019-618-625]
 92. Амирджанова ВН, Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ. Обзор рекомендаций Американской коллегии ревматологов и Американской ассоциации хирургов по периоперационному ведению и антиревматической терапии пациентов с ревматическими заболеваниями перед тотальным эндопротезированием коленных и тазобедренных суставов – 2017. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(5):549-555. [Amirdzhanova VN, Karateev AE, Pogozheva EYu. Review of the 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons guidelines for the perioperative management and antirheumatic therapy of patients with rheumatic diseases before total knee and hip arthroplasty. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(5):549-555 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2018-549-555]
 93. Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Мазуров ВИ, Белов БС, Каратеев АЕ, Дубинина ТВ, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):239-254. [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, Belov BS, Karateev AE, Dubinina TV, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated rheumatic diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):239-254 (In Russ.)). doi: 10.47360/1995-4484-2021-239-254]
 94. Попкова ТВ, Новикова ДС. По материалам новых рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) по снижению кардиоваскулярного риска у пациентов с воспалительными артритами – 2015/2016: общая характеристика и дискуссионные проблемы. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):272-279. [Popkova TV, Novikova DS. According to the materials of the 2015/2016 new European League against Rheumatism (EULAR) guidelines for reducing cardiovascular risk in patients with inflammatory arthritis: General characterization and discussion problems. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):272-279 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2018-272-279]
 95. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ, Мартынов АИ, Яхно НН, Арутюнов ГП, и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56:1-29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, Martynov AI, Yakhno NN, Arutyunov GP, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1-29 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29]
 96. Каратеев АЕ. Проект национальных клинических рекомендаций (основные положения). Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. (По результатам совещания группы экспертов, Москва, 01.04.2017). *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):452-456. [Karateev AE. Draft national clinical guidelines (general provisions). Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. According to the results of the expert group meeting, Moscow, 01.04.2017. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):452-456 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2017-452-456]
 97. Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Баринов АН, Барулин АЕ, и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):247-265. [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, Alekseeva LI, Barinov AN, Barulin AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247-265 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2016-247-265]
 98. Насонов ЕЛ. Биоаналоги в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(6):628-640. [Nasonov EL. Biosimilars in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):628-640 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2016-628-640]
 99. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):263-271. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: The problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):263-271 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271]
 100. Насонов ЕЛ. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(3):277-294. [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: Evolution of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):277-294 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2017-277-294]
 101. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ, Гриднева ГС, Лукина ГВ, Канонирова МА, и др. Применение подкожной формы метотрексата для лечения больных активным ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(2):138-144. [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, Gridneva GS, Lukina GV, Kanonirova MA, et al. Use of subcutaneous methotrexate for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis: The REMARCA trial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):138-144 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2016-138-144]
 102. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ, Демидова НВ, Гриднева ГС, Новикова ДС, и др.

- Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(2):117-125. [Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev YuV, Demidova NV, Gridneva GI, Novikova DS, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117-125 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-637
103. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ, Гриднева ГС, Канонирова МА, Муравьев ЮВ, и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(6):607-614. [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, Gridneva GS, Kanonirova MA, Muravyev YuV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA trial): Results of 12-month treatment in 130 patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):607-614 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-607-614
 104. Buch MH, Eyre S, McGonagle D. Persistent inflammatory and non-inflammatory mechanisms in refractory rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(1):17-33. doi: 10.1038/s41584-020-00541-7
 105. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PM, Kedves M, Hamar A, van der Goes MC, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):31-35. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217344
 106. Филатова ЕС, Каратеев АЕ, Лила АМ, Насонов ЕЛ. Функциональная магнитно-резонансная томография при хронической боли у пациентов с ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(6):612-617. [Filatova ES, Karateev AE, Lila AM, Nasonov EL. Functional magnetic resonance imaging for chronic pain in patients with rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(6):612-617 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-612-617
 107. Коршунов НИ, Курьгин АГ, Речкина ЕВ, Филатова ЮС, Яльцева НВ. Ревматоидный артрит как психосоматическое заболевание. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(5):469-471. [Korshunov NI, Kurygin AG, Rechkina EV, Filatova YuS, Yaltseva NV. Rheumatoid arthritis as a psychosomatic disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):469-471 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-469-471
 108. Каратеев АЕ, Каратеев ДЕ, Давыдов ОС. Боль и воспаление. Часть 1. Патогенетические аспекты. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(6):693-704. [Karateev AE, Karateev DE, Davydov OS. Pain and inflammation. Part 1. Pathogenetic aspects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):693-704 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-693-704
 109. Каратеев АЕ, Каратеев ДЕ, Давыдов ОС. Боль и воспаление. Часть 2. Анальгетический потенциал противовоспалительных препаратов. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):58-67. [Karateev AE, Karateev DE, Davydov OS. Pain and inflammation. Part 2. The analgesic potential of anti-inflammatory drugs. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):58-67 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-58-67
 110. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ. Хроническая боль и центральная сенситизация при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: патогенез, клинические проявления, возможность применения таргетных базисных противовоспалительных препаратов. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(2):197-209. [Karateev AE, Nasonov EL. Chronic pain and central sensitization in immuno-inflammatory rheumatic diseases: pathogenesis, clinical manifestations, the possibility of using targeted disease modifying antirheumatic drugs. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):197-209 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-197-209
 111. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Серавина ОФ, Ковалевская ОВ, Зелтынь АЕ, Новиков АА, и др. Провоспалительные цитокины и депрессия при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(3):261-266. [Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Zeltyn AE, Novikov AA, et al. Proinflammatory cytokines and depression in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):261-266 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1498
 112. Абрамкин АА. Влияние коморбидных психических расстройств на эффективность терапии у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):339-345. [Abramkin AA. Impact of comorbid mental disorders on the efficiency of therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):339-345 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-339-345
 113. Абрамкин АА, Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Серавина ОФ, Ковалевская ОВ, 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):393-402 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-393-402
 114. Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ, Лила АМ, Мазуров ВИ, Насонов ЕЛ. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):5-14. [Solovyev SK, Aseeva EA, Popkova TV, Lila AM, Mazurov VI, Nasonov EL. Systemic lupus erythematosus: new horizons for diagnosis and therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):5-14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-5-14
 115. Меснянкина АА. Клеточные и молекулярные биомаркеры и потенциальные терапевтические мишени при системной красной волчанке. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(2):206-218. [Mesnyankina AA. Cellular and molecular biomarkers and potential therapeutic targets in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):206-218 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-206-218
 116. Асеева ЕА, Соловьев СК, Меснянкина АА, Решетняк ТМ, Лопатина НЕ, Глухова СИ, и др. Результаты наблюдательного проспективного исследования эффективности и безопасности белимумаба (Бенлисты®) при системной красной волчанке в реальной клинической практике. *Научно-практи-*

- ческая ревматология. 2016;54(1):31-37. [Aseeva EA, Soloviev SK, Mesnyankina AA, Reshetnyak TM, Lopatina NE, Glukhova SI, et al. Results of an observational prospective study of the efficacy and safety of belimumab (Benlysta®) in systemic lupus erythematosus in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):31-37 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-31-37
117. Асеева ЕА, Соловьев СК, Меснянкина АА, Цанян МЭ, Насонов ЕЛ. Опыт применения белиму-маба у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(3):329-335. [Aseeva EA, Soloviev SK, Mesnyankina AA, Tsanyan ME, Nasonov EL. Experience with belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):329-335 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-329-335
118. Меснянкина АА, Соловьев СК, Александрова ЕН, Алексанкин АП, Асеева ЕА, Насонов ЕЛ. Двойная терапия генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):281-288. [Mesnyankina AA, Solovyev SK, Aleksandrova EN, Aleksankin AP, Aseeva EA, Nasonov EL. Dual therapy with biologicals in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):281-288 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-281-288
119. Меснянкина АА, Соловьев СК, Асеева ЕА, Насонов ЕЛ. Эффективность генно-инженерной биологической терапии и особенности гуморального иммунитета у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):302-309. [Mesnyankina AA, Solovyev SK, Aseeva EA, Nasonov EL. The efficiency of biological therapy and the features of humoral immunity in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):302-309 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-302-309
120. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Зоннова ЕВ, Князева ЛА, Марусенко ИМ, Несмеянова ОБ, и др. Эффективность и безопасность биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия®) при ревматоидном артрите в качестве «первого» генно-инженерного биологического препарата: результаты клинического исследования III фазы (ALTERRA). *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):351-359. [Nasonov EL, Mazurov VI, Zonova EV, Knyazeva LA, Marusenko IM, Nesmeyanova OB, et al. The efficacy and safety of rituximab biosimilar (Acellbia®) in rheumatoid arthritis as the first biological agent: Results of phase III (ALTERRA) clinical trial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):351-359 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-351-359
121. Насонов ЕЛ, Зоннова ЕВ, Иванова ОН, Князева ЛА, Мазуров ВИ, Самигуллина РР, и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(5):510-519. [Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, Knyazeva LA, Mazurov VI, Samigullina RR, et al. The results of a phase III comparative clinical trial of rituximab (Acellbia® and Mabthera®) in rheumatoid arthritis (the BIORA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):510-519 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-510-519
122. Королев МА, Убшаева ЮБ, Банщикова НЕ, Летягина ЕА, Муллагалиев АА. Результаты исследования эффективности и безопасности немедицинского переключения с оригинального препарата ритуксимаба на биоаналог у пациентов с ревматоидным артритом (исследование АМБИРА). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):663-672. [Korolev MA, Ubshaeva YuB, Banshchikova NY, Letyagina EA, Mullagaliev AA. The results of investigating the efficacy and safety of non-medical switching from the original rituximab to its biosimilar in rheumatoid arthritis patients (AMBIRA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):663-672 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-663-672
123. Кусевич ДА, Авдеева АС, Рыбакова ВВ, Чичасова НВ, Насонов ЕЛ. Клиническая эффективность биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия®) в дозе 600 мг у больных с активным ревматоидным артритом в клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(6):703-708. [Kusevich DA, Avdeeva AS, Rybakova VV, Chichasova NV, Nasonov EL. Clinical efficacy of the rituximab biosimilar Acellbia® 600 mg in patients with active rheumatoid arthritis in clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):703-708 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-703-708
124. Авдеева АС, Артюхов АС, Дашинимаев ЭБ, Черкасова МВ, Насонов ЕЛ. Динамика показателей цитокинового профиля на фоне применения биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия, «БИОКАД») и оригинального препарата (Мабтера, «Ф. Хоффманн-Ля Рош» Лтд., Швейцария) в терапии ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(1):46-55. [Avdeeva AS, Artyukhov AS, Dashinimaeva EB, Cherkasova MV, Nasonov EL. Changes of cytokine profile measures during the treatment of rheumatoid arthritis with rituximab biosimilar (Acellbia, BIOCAD) and the original drug (MabThera, F. Hoffmann-La Roche Ltd., Switzerland). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):46-55 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-46-55
125. Авдеева АС, Черкасова МВ, Кусевич ДА, Рыбакова ВВ, Насонов ЕЛ. Иммунологические эффекты биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия, «БИОКАД») у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(5):556-563. [Avdeeva AS, Cherkasova MV, Kusevich DA, Rybakova VV, Nasonov EL. Immunological effects of a rituximab biosimilar (Acellbia, BIOCAD) in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(5):556-563 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-556-563
126. Коротаева ТВ, Мазуров ВИ, Лила АМ, Гайдукова ИЗ, Бакулев АЛ, Самцов АВ, и др. Эффективность и безопасность нетакимаба у пациентов с псориатическим артритом: результаты клинического исследования III фазы PATERA. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(5):480-488. [Korotaeva TV, Mazurov VI, Lila AM, Gaydukova IZ, Bakulev AL, Samtsov AV, et al. Efficacy and safety of netakimab in patients with psoriatic arthritis: results of the phase III PATERA clinical study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(5):480-488 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-480-488
127. Мазуров ВИ, Гайдукова ИЗ, Эрдес Ш, Дубинина ТВ, Пристром АМ, Кундер ЕВ, и др. Эффективность и безопасность нетакимаба, моноклонального антате-

- ла против интерлейкина-17A, у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):376-386. [Mazurov VI, Gaydukova IZ, Erdes S, Dubinina TV, Pristrom AM, Kunder EV, et al. Efficacy and safety of netakimab, anti-IL-17A monoclonal antibody, in patients with ankylosing spondylitis. Results of phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial BCD-085-5/ASTERA. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):376-386 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-376-386
128. Лила АМ, Мазуров ВИ, Зоннова ЕВ, Несмеянова ОБ, Плаксина ТВ, Кречикова ДГ, и др. Сравнительная оценка долгосрочной эффективности и безопасности биоаналога инфликсимаба BCD-055 и референтного инфликсимаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом: результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы ASART-2. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):293-301. [Lila AM, Mazurov VI, Zonova EV, Nesmeyanova OB, Plaksina TV, Krechikova DG, et al. Comparative evaluation of the long-term efficacy and safety of the infliximab biosimilar BCD-055 and reference infliximab in patients with ankylosing spondylitis: Results of the international multicenter randomized double-blind phase III clinical study ASART-2. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):293-301 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-293-301
 129. Насонов ЕЛ, Лисицына ТА, Зоннова ЕВ, Кузькина СМ. Влияние олокизумаба на исходы, оцениваемые пациентом с ревматоидным артритом: результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования III фазы (CREDO 1). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):62-69. [Nasonov EL, Lisitsyna TA, Zonova EV, Kuzkina SM. The effect of olokizumab on rheumatoid arthritis patient's reported outcomes: results of a double-blind randomized placebo-controlled multicenter phase III trial (CREDO 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):62-69 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-62-69
 130. Nasonov E, Fatenejad S, Feist E, Ivanova M, Korneva E, Krechikova DG, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin 6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate: Efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*. 2021 Aug 3;annrheumdis-2021-219876. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219876
 131. Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Amano K, Nagamine R, Park W, et al. Efficacy and safety of olokizumab in Asian patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis, previously exposed to anti-TNF therapy: Results from a randomized phase II trial. *Mod Rheumatol*. 2016;26(1):15-23. doi: 10.3109/14397595.2015.1074648
 132. Genovese MC, Fleischmann R, Furst D, Janssen N, Carter J, Dasgupta B, et al. Efficacy and safety of olokizumab in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to TNF inhibitor therapy: Outcomes of a randomised phase IIb study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1607-1615. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204760
 133. Genovese MC, Durez P, Fleischmann R, Tanaka Y, Furst D, Yamanaka H, et al. Long-term safety and efficacy of olokizumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to tumor necrosis factor inhibitor therapy in phase II studies. *Eur J Rheumatol*. 2021 Jun 4. doi: 10.5152/eurjrheum.2021.19207
 134. Коротаева ТВ, Зоткин ЕГ, Несмеянова ОБ, Везикова НН, Ершова ОБ, Измозжерова НВ, и др. Применение ингибитора интерлейкина-17A секукинаума при псориатическом артрите. Субанализ российской популяции международных рандомизированных клинических исследований FUTURE 1 и FUTURE 2. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(2):151-158. [Korotaeva TV, Zotkin EG, Nesmeyanova OB, Vezikova NN, Ershova OB, Izmozherova NV, et al. Use of the interleukin-17A inhibitor secukinumab in psoriatic arthritis: A subanalysis of the Russian population in the international randomized clinical trials FUTURE 1 and FUTURE 2. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):151-158 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-151-158
 135. Эрдес ШФ, Денисов ЛН, Маслянский АЛ, Ершова ОБ, Станислав МЛ, Сальникова ТС, и др. Моноклональные антитела к интерлейкину 17 для лечения анкилозирующего спондилита: результаты анализа российской группы больных из рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований MEASURE 1 и MEASURE 2. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):17-25. [Erdes SF, Denisov LN, Maslyansky AL, Ershova OB, Stanislav ML, Salnikova TS, et al. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody for the treatment of ankylosing spondylitis: Results of analysis of a Russian patient group from the randomized, double-blind, placebo-controlled MEASURE 1 and MEASURE 2 trials. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):17-25 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-17-25
 136. Насонов ЕЛ, Станислав МЛ, Раскина ТА, Куропаткин ГВ, Ширинский ИВ, Ребров АП, и др. Эффективность и безопасность сарилумаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с активным ревматоидным артритом и неадекватным эффектом монотерапии метотрексатом (результаты исследования III фазы по протоколу MOBILITY). *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(2):142-148. [Nasonov EL, Stanislav ML, Raskina TA, Kuropatkin GV, Shirinsky IV, Rebrov AP, et al. Efficacy and safety of sarilumab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate effect of methotrexate monotherapy (results of phase III MOBILITY study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):142-148 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-142-148
 137. 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
 138. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Решетняк ТМ, Лила АМ, Ананьева ЛП, Лисицына 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
139. Насонов Е.Л. 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
 140. Насонов Е.Л., Попкова Т.В., Панафидина Т.А. 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
 141. Лесняк О.М., Гладкова Е.Н., Зоткина К.Е., Григорьева А.Л., Сафонова Ю.А., Кузнецова О.Ю., и др. Коронавирусная болезнь 19 (COVID-19) и остеопороз: проблемы ведения пациентов и влияние терапии остеопороза на частоту развития клинически манифестной инфекции. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):263-268. [Lesnyak OM, Gladkova EN, Zotkina KE, Grigoryeva AL, Safonova YuA, Kuznetsova OYu, et al. Problems in patient management and the impact of osteoporosis therapy on the incidence of clinical infection. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):263-268 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-263-268
 142. Борисова А.Б., Лисицына Т.А., Вельтишев Д.Ю., Насонов Е.Л. 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. [Borisova AB, Lisitsyna 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
 143. Белов Б.С., Лила А.М. 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
 144. Каратеев А.Е., Амирджанова В.Н., Насонов Е.Л., Лила А.М., Алексеева Л.И., Погожева Е.Ю., и др. «Постковидный синдром»: в центре внимания скелетно-мышечная боль. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):255-262. [Karateev AE, Amirdzhanova VN, Nasonov EL, Lila AM, Alekseeva LI, Pogozheva EYu, et al. "Post-COVID syndrome": The focus is on musculoskeletal pain. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):255-262 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-255-262
 145. Бекетова Т.В., Бланк Л.М., Лила А.М. COVID-19 у пациентки с АНЦА-ассоциированным системным васкулитом, получавшей анти-В-клеточную терапию ритуксимабом. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):456-462. [Beketova TV, Blank LM, Lila AM. COVID-19 in a patient with ANCA-associated systemic vasculitis, receiving anti-B cell therapy (rituximab). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):456-462 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-456-462
 146. Каледа М.И., Никишина И.П., Федоров Е.С., Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) у детей: уроки педиатрической ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(5):469-479. [Kaleda MI, Nikishina IP, Fedorov ES, Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: Lessons from pediatric rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(5):469-479 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-469-479
 147. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Лила А.М. Вызывают ли нестероидные противовоспалительные препараты специфические осложнения при коронавирусной инфекции COVID-19? *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):340-343. [Karateev AE, Nasonov EL, Lila AM. Do NSAIDs cause specific complications in COVID-19 coronavirus infection? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):340-343 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-340-343
 148. Насонов Е.Л., Белов Б.С., Лила А.М., Аронова Е.С., Грднева Г.И., Кудрявцева А.В., и др. 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. [Nasonov EL, Belov BS, Lila AM, Aronova ES, Gridneva GI, Kudryavtseva AV, et al. 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
 149. Белов Б.С., Лила А.М., Насонов Е.Л. Вакцинация против SARS-CoV-2 при ревматических заболеваниях: вопросы безопасности. *Научно-практическая ревматология*. 2022. Принята к печати. [Belov BS, Lila AM, Nasonov EL. Vaccination against SARS-CoV-2 in rheumatic diseases: Safety issues. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022. Accepted for publication (In Russ.)].

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/000-002-1598-8360>

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

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

Никиитинская О.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6759-8367>

Амирджанова В.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>

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

²ФГБОУ ДПО

«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

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

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

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

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

Контакты: Белов Борис Сергеевич,
belovbor@yandex.ru
Contacts: Boris Belov,
belovbor@yandex.ru

Поступила 15.12.2021
Принята 21.12.2021

Вакцинация против SARS-CoV-2 при ревматических заболеваниях: вопросы безопасности

Б.С. Белов¹, А.М. Ли́ла^{1,2}, Е.Л. Насонов^{1,3}

Проблема коронавирусной болезни 2019 (COVID-19, coronavirus disease 2019) спустя два года по-прежнему остается актуальной как в социальном, так и в медицинском плане. В качестве одного из методов борьбы с текущей пандемией COVID-19 большинство экспертов делают ставку на широкое использование вакцинации. Однако применение вакцин против SARS-CoV-2 у больных ревматическими заболеваниями (РЗ) поднимает ряд вопросов, связанных с эффективностью, иммуногенностью, а также с безопасностью иммунизации, включая нивелирование рисков обострения основного заболевания или развития новых аутоиммунных феноменов. Исходя из этого весьма важен анализ данных по вышеуказанным аспектам в режиме реального времени, особенно с учетом того, что пациенты ревматологического круга были исключены из программ клинической разработки вакцин против SARS-CoV-2. В настоящем обзоре представлены результаты исследований последнего года по проблеме безопасности вакцинации против COVID-19 у больных РЗ. Дана краткая характеристика основных антиковидных вакцин. Поствакцинальные нежелательные явления были достаточно частыми после первой, второй или обеих доз вакцин у пациентов с РЗ, что согласуется с данными, полученными в общей популяции. В целом частота обострения РЗ после вакцинации против COVID-19 представляется достаточно низкой (5–7%) и не имеет статистически значимых ассоциаций с конкретной вакциной или проводимой противоревматической терапией. В то же время однозначная интерпретация этих данных затруднена как минимум по трем причинам: а) во многих исследованиях учитывались только симптомы, развивающиеся после первой дозы вакцины; б) ограниченный во времени поствакцинальный период наблюдения; в) значительные расхождения в трактовке обострений заболевания. В рамках рассматриваемой проблемы имеются еще очень много вопросов, ответы на которые должны быть получены в крупных проспективных контролируемых исследованиях.

Ключевые слова: COVID-19, иммуновоспалительные ревматические заболевания, вакцинация, нежелательные явления, безопасность

Для цитирования: Белов БС, Ли́ла АМ, Насонов ЕЛ. Вакцинация против SARS-CoV-2 при ревматических заболеваниях: вопросы безопасности. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):21–31.

VACCINATION AGAINST SARS-COV-2 IN RHEUMATIC DISEASES: SAFETY ISSUES

Boris S. Belov¹, Alexander M. Lila^{1,2}, Evgeny L. Nasonov^{1,3}

The problem of coronavirus disease 2019 (Coronavirus diseases, COVID-19) two years later still remains relevant both socially and medically. As one of the methods of combating the current COVID-19 pandemic, most experts rely on the widespread use of vaccination. However, the use of vaccines against SARS-CoV-2 in patients with rheumatic diseases (RD) raises a number of issues related to the effectiveness, immunogenicity, and safety of immunization, including leveling the risks of exacerbation of the underlying disease or the development of new autoimmune phenomena. For this reason it is very important to analyze data on the above-mentioned aspects in real time, especially given that patients of the rheumatology circle were excluded from the clinical development programs of vaccines against SARS-CoV-2. This review presents the results of last year's research on the safety of vaccination against COVID-19 in patients with RS. A brief description of the main anticovide vaccines is given. Post-vaccination adverse events were quite frequent after the first, second or both doses of vaccines in patients with RS, which is consistent with the data obtained in the general population. In general, the frequency of exacerbation of RD after vaccination against COVID-19 seems to be quite low (5–7%) and has no significant associations with a specific vaccine or anti-rheumatic therapy. At the same time, unambiguous interpretation of these data is difficult for at least three reasons: a) in many studies, only the symptoms developing after the first dose of the vaccine were taken into account; b) the time-limited post-vaccination follow-up period; c) significant discrepancies in the interpretation of exacerbations of the disease. Within the framework of the problem under consideration, there are still a lot of questions, the answers to which should be obtained in large prospective controlled studies.

Key words: COVID-19, immuno-inflammatory rheumatic diseases, vaccination, adverse events, safety

For citation: Belov BS, Lila AM, Nasonov EL. Vaccination against SARS-CoV-2 in rheumatic diseases: Safety issues. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(1):21–31 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-21-31

Проблема коронавирусной болезни 2019 (COVID-19, coronavirus disease 2019), этиологически связанной с вирусом SARS-CoV-2, спустя два года по-прежнему остается актуальной как в социальном, так и в медицинском плане. В контексте данной ситуации представляется чрезвычайно важным определение значимости COVID-19 для пациентов, страдающих иммуновоспалительными ревматическими

заболеваниями (ИВРЗ). По данным метаанализа, распространенность инфекции SARS-CoV-2 среди лиц с ИВРЗ значительно превышала таковую в общей популяции (отношение шансов (ОШ) – 1,53; 95%-й доверительный интервал (ДИ): 1,16–2,01), а риск развития летального исхода был увеличен в 1,74 раза при сопоставлении с больными без ревматических заболеваний [1]. В ходе общенационального

перекрестного исследования бразильских авторов среди госпитализированных пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), ассоциированным с COVID-19, больные системной красной волчанкой (СКВ) имели более высокий риск летального исхода (относительный риск (ОР) — 1,74; 95% ДИ: 1,557–1,914) [2]. В ретроспективном когортном исследовании R. Raiker и соавт. [3] установили, что больные СКВ с COVID-19 имеют более высокий риск госпитализации (ОР=1,28; 95% ДИ: 1,14–1,44), поступления в отделение интенсивной терапии (ОР=1,35; 95% ДИ: 1,01–1,83), применения искусственной вентиляции легких (ОР=1,58; 95% ДИ: 1,07–2,33), развития инсульта (ОР=2,18; 95% ДИ: 1,32–3,60), венозных тромбозов (ОР=2,22; 95% ДИ: 1,57–3,12) и сепсиса (ОР=1,37; 95% ДИ: 1,06–1,78) по сравнению с теми же пациентами без инфекции [3]. Показано, что у пациентов с СКВ, заболевших тяжелым COVID-19, еще до начала инфекционного процесса выявляют нейтрализующие антитела против интерферона (ИФН) α [4], которым придается важное патогенетическое значение в развитии тяжелых форм данной инфекции [5].

В качестве одного из методов борьбы с текущей пандемией COVID-19 большинство экспертов делают ставку на широкое применение вакцинации. Данное обстоятельство представляется особенно актуальным, поскольку терапия противовирусными препаратами до сих пор не продемонстрировала значимого улучшения выживаемости при COVID-19 [6, 7].

Вакцинация представляет собой эффективный и безопасный подход для борьбы с инфекционными заболеваниями. Однако создание вакцин — это трудоемкий и ресурсоемкий процесс, на успешное завершение которого обычно уходит 10–15 лет. В условиях развивающейся пандемии COVID-19 такой затяжной процесс может стоить гораздо большего количества жизней в сравнении со спасенными жизнями. В связи с этим регуляторными органами были вынесены вердикты в рамках процедуры экстренного разрешения на применение антиковидных вакцин в клинической практике. В то же время сокращенный процесс разработки и внедрения вакцин повышает уровень неопределенности в отношении их длительной эффективности и безопасности, что требует повышенного внимания, в первую очередь в плане нежелательных реакций, в ходе маркетинговых исследований.

Применение антиковидных вакцин у больных ИВРЗ поднимает ряд вопросов, связанных с эффективностью, иммуногенностью (особенно у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию), а также безопасностью иммунизации, включая нивелирование рисков обострения основного заболевания или развития новых аутоиммунных феноменов. Помимо этого, чрезвычайно важно представление данных по вышеуказанным аспектам в режиме реального времени, особенно с учетом того, что пациенты с ревматическими заболеваниями были исключены из программ клинической разработки вакцин против SARS-CoV-2. Публикация и анализ результатов (даже предварительных) могут пролить свет на потенциальные механизмы, лежащие в основе позитивного и негативного эффектов вакцины у указанных больных, а также сгенерировать гипотезы, которые могут быть проверены в ходе крупных эпидемиологических исследований.

Цель настоящего обзора — представление и анализ современных данных по проблеме безопасности

вакцин против COVID-19 у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями.

При подготовке обзора авторами проведен исчерпывающий поиск литературы (преимущественно англоязычной) в базах данных MEDLINE (через PubMed) по следующим ключевым словам: «COVID-19 vaccine AND autoimmune diseases», «COVID-19 vaccine AND rheumatic diseases», «SARS-CoV-2 vaccine AND autoimmune diseases», «SARS-CoV-2 vaccine AND rheumatic diseases». Также были рассмотрены материалы двух крупных ежегодных международных ревматологических форумов, проводимых под эгидой Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) и Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology). В результате было идентифицировано 467 источников, имеющих отношение к данной проблеме.

Вакцины против COVID-19

В течение 2021 г. были зарегистрированы или одобрены к применению как минимум одним национальным регулятором 29 вакцин, из них 9 получили одобрение со стороны признанных ВОЗ регулирующих органов и 5 находятся на рассмотрении [8, 9]. 137 вакцин-кандидатов находятся на стадии клинических исследований, ещё 194 — на стадии доклинических исследований [10].

Ниже представлены характеристики основных вакцин, применяемых против COVID-19.

1. *Инактивированные вакцины* получают путём выращивания SARS-CoV-2 в культуре клеток, обычно на клетках Vero, с последующей химической инактивацией вируса. Эти вакцины обычно вводятся внутримышечно и могут содержать гидроксид алюминия или другие адъюванты. Поскольку вирус полностью презентуется иммунной системе, иммунный ответ, вероятно, будет нацелен не только на спайковый (S, spike) белок SARS-CoV-2, но также на компоненты матрикса и оболочки вируса. Примерами зарегистрированных инактивированных вакцин являются CoronaVac (Sinovac, Китай), Covaxin (Bharat Biotech, Индия), Sinopharm (Sinopharm/Институт биологических препаратов Уханя, Китай), КовиВак (ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН», Россия), BBIBP-CorV (Sinopharm/Институт биологических препаратов Пекина, Китай).

2. *Живые аттенуированные вакцины* получают путём создания генетически ослабленной версии вируса, которая реплицируется в ограниченной степени, не вызывает заболевания, но индуцирует иммунный ответ, подобный тому, который вызывается естественной инфекцией. К недостаткам этих вакцин относятся проблемы безопасности и необходимость модификации вируса. Примерами живой аттенуированной вакцины служат BCG Vaccine (Мельбурнский университет/Университет Неймегена, Нидерланды/США/Австралия) и COVI-VAC (Codagenix/Институт сыворотки Индии, США/Индия), находящиеся на стадии клинических испытаний.

3. *Векторные нереплицирующиеся (в том числе аденовирусные) вакцины* представляют большую группу вакцин, находящихся в разработке. Такие вакцины обычно основаны на другом вирусе, который сконструирован для экспрессии белка-шипа и отключён от репликации *in vivo* из-за делеции частей его генома. Большинство таких подходов основаны на аденовирусных векторах (AdV), хотя также

используются модифицированные вирусы Анкара (MVA), векторы вируса парагриппа человека, вирус гриппа, адено-ассоциированный вирус и вирус Сендай. Примерами зарегистрированных реплицирующихся векторных вакцин являются Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России), Convidicea (CanSino Biologics, Китай), AZD1222 (AstraZeneca/Оксфордский университет, Швеция/Великобритания), COVID-19 Vaccine Janssen (Johnson & Johnson, Нидерланды/США).

4. *Векторные реплицирующиеся вакцины* производят из аттенуированных или вакцинных штаммов вирусов, которые были сконструированы для экспрессии трансгена, в данном случае белка-шипа. Зарегистрированные вакцины отсутствуют.

5. *Векторные инактивированные вакцины.* Некоторые вакцины-кандидаты от SARS-CoV-2 основаны на вирусных векторах, которые отображают спайковый белок на своей поверхности, но затем инактивируются перед использованием. Эти разработки в настоящее время находятся на доклинической стадии.

6. *ДНК-вакцины* основаны на плазмидной ДНК, которая может производиться в больших количествах в бактериях. Зарегистрированные ДНК-вакцины отсутствуют, на стадии клинических испытаний находятся INO-4800 (Inocio Pharmaceuticals, США/Южная Корея), AG0301-COVID19 (AnGes Inc., Япония), ZyCoV-D (Zydus Cadila, Индия).

7. *РНК-вакцины* работают по принципу первоначальной доставки генетической информации об антигене в макроорганизм. В дальнейшем антиген экспрессируется в клетках вакцинированного человека. Возможно применение модифицированной РНК (мРНК) либо самореплицирующейся РНК. Для мРНК требуются более высокие дозы, чем для самореплицирующейся РНК. Последняя амплифицируется самостоятельно и обычно доставляется посредством липидных наночастиц. Зарегистрированы и активно применяются Comirnaty (Pfizer/BioNTech/Fosun Pharma, США/Германия/Китай) и Moderna (Moderna/NIAID, США). На стадии клинических испытаний находятся ещё 5 вакцин.

8. *Рекомбинантные белковые вакцины* можно разделить на вакцины на основе спайк-белков, вакцины на основе RBD (receptor-binding domain) и вакцины на основе вирусоподобных частиц (VLP, virus-like particles). Примеры рекомбинантной белковой вакцины – ЭпиВакКорона (ГНЦ ВБ «Вектор», Россия) и ZF2001 (Институт микробиологии, Китай) [11].

Необходимо подчеркнуть, что все нежелательные явления (НЯ), отмеченные в данном обзоре, следует рассматривать как неблагоприятные события после иммунизации (AEFI, adverse event following immunization). В соответствии с определением ВОЗ, AEFI – это любое нарушение состояния здоровья, которое следует за иммунизацией [12] и которое не обязательно имеет причинно-следственную связь с использованием вакцины. Изучение причинно-следственной связи AEFI, особенно серьезных, является гораздо более сложным процессом, который должен учитывать согласованность, силу, специфичность, временную связь и биологическую достоверность ассоциации.

Риск поствакцинальных НЯ, не связанных с основным ИВРЗ

Как следует из таблицы 1, НЯ были достаточно частыми после первой, второй или обеих доз у пациентов с ревматическими заболеваниями, что согласуется с данными, полученными в общей популяции [13].

Среди работ с конечными точками безопасности в когортном исследовании V. Furer и соавт. [15] сообщалось о 2 (0,3%) случаях летального исхода без явной ассоциации с введением вакцины. По данным обзора итальянских авторов, суммарная частота летальных исходов среди исследований с конечными точками безопасности составила 0,08% [40]. N. Khan и соавт. [41] при наблюдении 6253 полностью вакцинированных пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника сообщили о 2 (0,03%) случаях смерти по неустановленным причинам. Реакции гиперчувствительности были относительно редкими (частота <1% после первой и/или второй дозы), несмотря на относительно высокую распространенность сопутствующей аллергии в анамнезе, по крайней мере в некоторых подгруппах пациентов с аутоиммунными воспалительными ревматическими заболеваниями (ABPЗ) [19, 42, 43]. Аналогично популяционным данным [25] местные НЯ и особенно боль в месте инъекции были наиболее частыми жалобами, о которых сообщалось по меньшей мере в половине случаев. Утомляемость также была достаточно распространенной, тогда как другие конституциональные симптомы, в частности лихорадка, увеличение лимфатических узлов или озноб, встречались относительно реже. Более 20% пациентов сообщили о развитии головной боли после вакцинации, а 6% имели другие неврологические симптомы [40]. Скелетно-мышечные проявления, включая артралгию/артрит и миалгию, были зарегистрированы как достаточно частые НЯ в большинстве исследований. Однако в некоторых случаях они были классифицированы как обострения болезни (см. ниже).

При анализе данных регистра COVAX, функционирующего под эгидой EULAR на основании добровольных сообщений от ревматологов и врачей других специальностей, было выявлено 149 (2,9%) случаев НЯ, «представляющих особый интерес», а именно: сердечно-сосудистые (артериальная гипертензия, аритмии, ишемическая болезнь сердца, миокардиты/перикардиты), гематологические (инсульт, тромбоз глубоких периферических вен, тромбоцитопения, геморрагический синдром), дерматологические (экзема, формирование узлов и бляшек) и др. Большинство из них разрешились без последствий. Статистически значимых ассоциаций указанных НЯ с какими-либо вакцинами не прослежено. О случаях вакциноиндуцированной иммунной тромбоцитической тромбоцитопении – чрезвычайно редкого осложнения, встречавшегося в общей популяции после применения вакцин AstraZeneca и Johnson & Johnson (см. ниже), – в данной когорте не сообщалось [39].

В 5 исследованиях (из них 3 – с участием испытуемых, выполнивших график вакцинации) сопоставляли частоту НЯ, связанных с вакцинацией, между пациентами и здоровыми лицами контрольной группы, что привело к противоречивым результатам. В частности, в работе L. Boeckel и соавт. [28] сообщалось о более высокой частоте поствакцинальных симптомов у пациентов, чем в контроле, после первой дозы вакцины, однако мультивариантный логистический регрессионный анализ показал схожие шансы развития НЯ в целом, системных НЯ или умеренных/тяжелых НЯ в обеих группах. С другой стороны, в двух небольших [18, 44] и двух более крупных исследованиях [15, 45] продемонстрированы сопоставимые или даже меньшие показатели частоты НЯ у пациентов по сравнению с контролем.

В ряде исследований была предпринята попытка проанализировать потенциальные факторы риска,

Таблица 1. Оценка безопасности вакцинации против COVID-19 у больных ИВРЗ

Автор [источник]	Тип исследования	Заболевания (количество больных)	Вакцина (количество больных)	Исходы
Connolly C.M. et al. [14]	ПНИ	PM3 (1377)	Pfizer (55%) Moderna (45%)	Обострения PM3 – 11%. Риски обострений PM3: COVID-19 в анамнезе (aIRR – 2,09); обострение PM3 за 6 мес. до вакцинации (aIRR – 2,36); КИТ (aIRR – 1,95). МР (боль в месте инъекции) – 87%. СР: утомляемость – 80%; головная боль – 65%; миалгия – 58%; озноб – 42%. Нарастание реактогенности после 2-й дозы.
Furer V. et al. [15]	ПНИ	ABP3 (686)	Moderna	2 летальных исхода после 2-й дозы вакцины (сепсис, инфаркт миокарда). Ухудшение симптоматики ABP3 – 2,53%, МР (боль в месте инъекции) – 56%. СР: лихорадка 5,24%; утомляемость – 13,5%; головная боль – 12,7%; миалгия – 9,4%; озноб – 8,96%.
Fragoulis G.E. et al. [16]	Ретро-КИ	CP3 (441)	Pfizer/BioNTech (380) Moderna (14) AstraZeneca (45) Johnson & Johnson (2)	Обострения CP3 – 0,23% и 1,81% после 1-й и 2-й доз вакцины соответственно. Частота НЯ: в целом – 33,6%; Pfizer – 33,2%; Moderna – 42,9%; AstraZeneca – 31,1%; Johnson & Johnson – 100%. НЯ чаще встречались у женщин (OR=2,23) и у больных ХОБЛ (OR=3,31) Наиболее частые НЯ: утомляемость – 9,4%; локальная болезненность – 8,1%; лихорадка – 6,6%.
Barbhaiya M. et al. [17]	Интернет-опрос	CP3 (1001)	Pfizer/BioNTech (597) Moderna (483) AstraZeneca (3) Johnson & Johnson (16)	165 (14,9%) пациентов сообщили о 202 обострениях CP3. Обострения чаще проявлялись артралгиями (83,8% и 87,1% после 1-й и 2-й доз вакцины соответственно), отеком суставов (47,9% и 44,7%), утомляемостью (53% и 67,1%) и миалгиями (48,6% и 56,5%). 27,7% обострений начались через 1 день после вакцинации, 61,4% – через 2–7 дней, 10,9% – после >7 дней. 64,9% обострений регрессировали в течение 7 дней, 26,2% – в течение 8–21 дня, 8,9% – в течение >21 дня.
Geisen U.M. et al. [18]	ПНИ	ИВРЗ (26) Контроль (42)	Pfizer Moderna Comirnaty	Обострений ИВРЗ не было. Наиболее частые НЯ: локальная боль – у 65,4% больных и у 65,8% в контроле соответственно; утомляемость – у 53,8% и 43,2%; головная боль – у 38,5% и 35,1%; миалгии – у 42,3% и 31,6%; озноб – у 3,8% и 21,6%; артралгии – у 15,4% и 16,2%.
Ramirez G.A. et al. [19]	ПНИ	PM3 (55)	Pfizer	Обострений ИВРЗ не было. НЯ – 65%, в т. ч. локальная боль – 38%, системные НЯ – 49%.
Cherian S. et al. [20]	Ретро-КИ	ABP3 (513) Контроль (211)	AstraZeneca (624) Bharat Biotech (77)	Обострение артрита – 0,78%. Серьезных НЯ не было. Наиболее частые НЯ: локальная боль – у 25% больных и у 24% в контроле соответственно; лихорадка – у 18,3% и 20%; утомляемость – у 18% и 17%; головная боль – у 13,85% и 11,4%; миалгии – у 9,6% и 12,3%; озноб – у 2,7% и 19,6%; артралгии – у 2,7% и 1,9%. Статистически значимых различий в НЯ в зависимости от вакцины не было.
Medeiros-Ribeiro A.C. et al. [21]	ПНИ	ABP3 (910) Контроль (182)	Sinovac	Обострений ABP3 и тяжелых/умеренных НЯ не было. Наиболее частые НЯ: локальная боль – у 19,8% больных и у 17% в контроле соответственно, недомогание – у 9,5% и 4,5%; боль в спине – у 9,8% и 4,9%; артралгии – у 13,5% и 6%.
Fan Y. et al. [22]	Ретро-КИ	ABP3 (1507)	Sinopharm (607) Sinovac (874) Прочие (26)	Об обострениях ABP3 сообщили 10% больных (в т. ч. об усилении терапии – 3,5%), о тяжелых НЯ – 1,9%. Наиболее частые НЯ: артралгия – 38,6%; отек суставов – 19,6%; кожная сыпь – 17,1%; утренняя скованность – 12,7%; лихорадка – 8,9%.
Pinte L. [23]	ПКИ	ABP3 (623, из них 416 вакцинированных)	Pfizer (86%) AstraZeneca (9%) Moderna (3%) Johnson & Johnson (2%)	42 обострения ABP3: 6% – в вакцинированной группе, 8% – без вакцины. Средняя длительность обострения – 30 и 27,5 дня соответственно. Статистически значимых различий по частоте других НЯ не выявлено.

Автор [источник]	Тип исследования	Заболевания (количество больных)	Вакцина (количество больных)	Исходы
Braun-Moscovici Y. et al. [24]	ПКИ	ИВРЗ (264)	Pfizer	Обострений ИВРЗ не было. Наиболее частые НЯ: боль/гиперемия/припухлость в месте инъекции – 58%; утомляемость – 30%; миалгии – 12%; головная боль – 20%; субфебрилитет – 3%.
Rotondo C. et al. [25]	Ретро-КИ	РМЗ (185)	Pfizer (78%) AstraZeneca (22%)	Об обострениях РМЗ сообщили 2,2% больных. Частота НЯ – 42% и 26% после 1-й и 2-й доз вакцины соответственно. Наиболее частые НЯ: локальная боль – 17%; головная боль – 12%; лихорадка – 12%; миалгия – 10%; утомляемость – 10%.
Esquivel-Valerio J.A. et al. [26]	ИМПС	ИВРЗ (225)	Pfizer (47,5%) CanSino (15,1%) Moderna (12,8%) AstraZeneca (12,4%) Sinovac (9,7%) Johnson & Johnson (2,2%)	Обострений ИВРЗ не было. Наиболее частые НЯ: локальная боль – 70,2%; утомляемость – 34,7%; головная боль – 30,6%; миалгия – 29,3%.
Sattui S.E. et al. [27]	Онлайн-опрос	СРЗ (2860)	Pfizer (53,2%) AstraZeneca (22,6%) Moderna (21,3%) Johnson & Johnson (1,7%) Прочие – 1,2%	Об обострениях СРЗ сообщили 13,4% больных (в т. ч. об усилении терапии – 4,6%), о тяжелых НЯ – 0,2%. Наиболее частые НЯ: утомляемость/сонливость – 33,4%; головная боль – 27,7%; миалгия/артралгия – 22,8%.
Boekel L. et al. [28]	ПКИ	АВРЗ (505) Контроль (203)	AstraZeneca (335) Pfizer (299) Moderna (74)	Об обострениях АВРЗ сообщили 5% больных, о тяжелых НЯ – 1%. Наиболее частые НЯ: локальная боль – у 39% больных и у 40% в контроле соответственно, утомляемость – у 28% и 25%; головная боль – у 25% и 22%; лихорадка – у 11% и 10%; озноб – у 14% и 16%; артралгия – у 10% и 1%; миалгия – у 4% и 3%.
Bartels L.E. et al. [29]	ПКИ	РА (154) СКВ (128) Контроль (8183)	Pfizer	Обострений ИВРЗ не было. НЯ среди больных: местные – 78%; системные – 80,1%; тяжелые – 1,8%. По сравнению с контролем статистически значимое нарастание утомляемости (ОШ=2,2), головной боли (ОШ=1,7), миалгий (ОШ=1,8), артралгий (ОШ=2,3).
Felten R. et al. [30]	ПИ	СКВ (696)	Pfizer (57%) Sinovac (22%) AstraZeneca (10%) Moderna (8%) Прочие – 2%	О клинически подтвержденных обострениях СКВ сообщил 21 (3%) больной, в т. ч. 15 – об изменении лечения, 4 – о госпитализации. О НЯ в целом сообщили 316 (45%) и 181 (53%) пациент после 1-й и 2-й доз вакцины соответственно
Izmirly P.M. et al. [31]	ПНИ	СКВ (90) Контроль (20)	Pfizer (67,8%) Moderna (26,7%) Johnson & Johnson (5,5%)	Обострения СКВ – 11,4% случаев, в т. ч. 10,1% – легкой и умеренной степени тяжести, 3,8% – коррекция схемы лечения.
Zavala-Flores E. et al. [32]	ПНИ	СКВ (100)	Pfizer	Обострения СКВ – 27% случаев, из них артрит – 85,1%; поражение кожи – 18,5%. Наиболее частые НЯ: локальная боль – 41% и 36,6% после 1-й и 2-й доз вакцины соответственно; головная боль – 27% и 11,1%; утомляемость – 18% и 13,3%; артралгия – 14% и 11,1%; миалгия – 16% и 15,6%; лихорадка – 11% и 10%; озноб – 14% и 11%.
Sciascia S. et al. [33]	ПКИ	АФЛС (52) АФЛ-носители (50)	Pfizer (66%) Moderna (34%)	Обострений АФЛС не было. НЯ наблюдались в 76% случаев, в т. ч. локальная боль – в 44%, утомляемость – в 36%, головная боль – в 28%.
Hasseli R. et al. [34]	ПНИ	РМЗ (866)	Pfizer (67%) AstraZeneca (28%) Прочие (5%)	Об обострениях РМЗ сообщили 13% больных (в т. ч. об изменении терапии – 6%). Наиболее частые НЯ: локальная боль – 71%; утомляемость – 41%; головная боль – 33%; артралгия – 24%.

Автор [источник]	Тип исследования	Заболевания (количество больных)	Вакцина (количество больных)	Исходы
Michaud K. et al. [35]	Ретро-КИ	РМЗ (1825)	Pfizer (54%) Moderna (46%)	Обострений РМЗ не было. Наиболее частые НЯ: локальная боль – 40%; утомляемость – 30%; миалгия – 20%; головная боль – 19%.
Gomez-Puerta J. et al. [36]	ПНИ	ИВРЗ (128)	Moderna (73%) Pfizer (17,5%) AstraZeneca (9%) Johnson & Johnson (0,4%)	Обострение ИВРЗ зарегистрировано у 5,6% больных, все легкой/средней степени тяжести. Наиболее частые НЯ: локальная боль – 48%; миалгия – 11%; лихорадка – 8%.
Carbone A. et al. [37]	ПНИ	ИВРЗ (180)	Pfizer (81%) AstraZeneca (13,9%) Moderna (4,4%) Johnson & Johnson (0,6%)	Обострение ИВРЗ – 0,6% и 3,4% после 1-й и 2-й доз вакцины соответственно. Наиболее частые НЯ: лихорадка, головная боль, утомляемость и артралгия/миалгия, – были легкими и исчезли спонтанно в течение нескольких дней.
Буланов Н.М. и соавт. [38]	ОРИ	ИВРЗ (157) Контроль (168)	Гам-КОВИД-Вак (Спутник V)	Об ухудшении симптомов ИВРЗ сообщили 16,5% больных. НЯ в целом были зарегистрированы у 78,3% пациентов и у 89,3% лиц контрольной группы.
Machado P.M. et al. [39]	ПКИ	РМЗ (5121)	Pfizer (70%) AstraZeneca (17%) Moderna (8%) Прочие – 5%	Обострения РМД зафиксированы у 4,4% больных (в т. ч. изменение терапии – у 1,5%), серьезные НЯ – у 0,5%. Наиболее частые НЯ: локальная боль – 19%; утомляемость – 12%; лихорадка – 7%; миалгия – 7%.

Примечание: ПНИ – проспективное наблюдательное исследование; РМЗ – ревматические и мышечно-скелетные заболевания; aIRR – скорректированный коэффициент заболеваемости (adjusted incidence rate ratio); КИТ – комбинированная иммуномодулирующая терапия; МР – местные реакции; СР – системные реакции; АВРЗ – аутоиммунные воспалительные ревматические заболевания; ретро-КИ – ретроспективное когортное исследование; СРЗ – системные ревматические заболевания; НЯ – нежелательные явления; ОР – относительный риск; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; ПКИ – проспективное когортное исследование; ИМПС – исследование методом поперечных срезов (поперечное исследование); РА – ревматоидный артрит; СКВ – системная красная волчанка; ОШ – отношение шансов; ПИ – перекрестное исследование; АФЛС – антифосфолипидный синдром; АФЛ – антитела к фосфолипидам; ОРИ – одномоментное ретроспективное исследование

связанные с НЯ. При этом сообщалось о более высокой распространенности поствакцинальных симптомов у женщин и молодых людей [19, 28], что соответствует данным, полученным при изучении других вакцин [46]. По данным С. Rotondo и соавт. [25], риск развития НЯ после первой дозы вакцины был статистически значимо ниже у пожилых пациентов ($p=0,001$). Авторы отметили статистически значимо более низкую частоту НЯ у пациентов в неактивной фазе болезни (29%) по сравнению с таковой при низкой (57%) или умеренной/высокой (63%) активностью заболевания ($p=0,002$ и $p=0,006$ соответственно). Бинарный регрессионный анализ показал, что риск НЯ не зависел от применения иммуносупрессивных препаратов. В работе итальянских авторов поствакцинальные НЯ зафиксированы в 69% случаев. При этом конституциональные симптомы статистически значимо чаще встречались у больных ревматоидным артритом ($p=0,029$), получавших терапию метотрексатом ($p=0,033$) или ингибиторами фактора некроза опухоли α ($p=0,01$). Кроме того, ни у одного из пациентов с СКВ ($n=12$) или у принимавших гидроксихлорохин ($n=18$) не было поствакцинальной лихорадки [19]. Тем не менее, указания на потенциально более низкую частоту поствакцинальных НЯ в рамках определенных ревматических нозологий или проводимой антиревматической терапии требуют подтверждения в более крупных исследованиях.

В ходе международного перекрестного исследования VACOLUP оценивали переносимость вакцин против COVID-19 при СКВ с точки зрения пациентов [30]. 21 (3%) из 696 пациентов сообщили о клинически подтвержденном

обострении СКВ с преобладанием костно-мышечных симптомов (90%), утомляемости (86%), кожных высыпаний (57%) и лихорадки (40%), развившихся в среднем через 3 дня после вакцинации. Наличие обострения болезни в течение года до вакцинации повышало риск рецидива СКВ в поствакцинальном периоде (ОР=5,52; 95% ДИ: 2,17–14,03; $p<0,0001$). Статистически значимых ассоциаций развития НЯ или возникновения обострения СКВ с проводимой терапией не отмечено. Авторы предполагают, что короткое среднее время между вакцинацией и началом обострения может быть причиной трудностей в разграничении фактического рецидива СКВ и ожидаемых поствакцинальных побочных эффектов. Таким образом, полученное значение (3%) может быть завышенной оценкой фактической частоты обострения.

В исследовании Р. М. Izmirly и соавт. [31] была изучена мультиэтническая когорта больных СКВ, среди которых в 11,4% случаев были констатированы обострения болезни, в абсолютном большинстве – легкой и средней тяжести. В целом показатели активности по шкале SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), уровни антител к dsДНК, а также концентрация С3-и С4-компонентов комплемента не имели статистически значимых различий между визитами до и после вакцинации. В качестве ограничения исследования авторы рассматривают отсутствие данных о частоте рецидивов среди невакцинированных больных СКВ (контрольная группа) в течение того же периода времени и признают возможность ошибочной трактовки поствакцинальных НЯ как симптомов рецидива болезни.

В наблюдательное исследование перуанских авторов были включены 100 больных СКВ, иммунизированных вакциной BNT162b2 (Pfizer). Зарегистрировано 27 эпизодов обострения после иммунизации, в том числе 9% и 20% — после 1-й и 2-й доз соответственно. В 7 случаях наблюдали реактивацию после каждой дозы вакцины. В клинической картине обострения превалировал артрит (85,1%), сопровождавшийся повышением биомаркеров острой фазы воспаления — скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ). Средний интервал от момента вакцинации до начала рецидива составил $2,3 \pm 0,8$ сут., продолжительность обострения — $7,3 \pm 3$ сут. Среди больных, получавших гидроксихлорохин, вероятность развития поствакцинальных обострений СКВ статистически значимо снижалась (ОР=0,20; 95% ДИ: 0,06–0,63), в то время как исходное применение азатиоприна вело к повышению риска рецидива болезни после иммунизации (ОР=7,96; 95% ДИ: 2,7–23,43) [32]. В качестве причины повышенной (по сравнению с другими исследованиями) частоты обострений СКВ авторы указывают на различия в этническом составе пациентов, т.к. известно, что у жителей стран Латинской Америки заболевание протекает более тяжело по сравнению с представителями европеоидной расы [47, 48]. В то же время в указанной работе исходные и поствакцинальные показатели шкалы SLEDAI-2k не сопоставлялись, поскольку иммунологические тесты были выполнены не у всех пациентов. Данное обстоятельство, по всей вероятности, также могло послужить причиной гипердиагностики поствакцинальных обострений СКВ.

Примечательно сообщение исследователей из Таиланда, которые установили, что третья бустерная доза мРНК- или вирусной векторной вакцины, назначенная после инактивированной вакцины (CoronaVac), хорошо переносится и вызывает значительный гуморальный и клеточный иммунный ответ у неактивных пациентов с СКВ, получающих поддерживающую иммуносупрессивную терапию. В течение периода исследования обострения СКВ не было ни у одного из пациентов [49].

Данные по безопасности рекомбинантных аденовирусных векторных вакцин представлены в 5 исследованиях [17, 20, 28, 38, 50]. В трех из них, включавших 707 пациентов, отражена информация о НЯ после первой дозы вакцины ChAdOx1-nCoV-19 (AstraZeneca). При сопоставлении данных 231 пациента, вакцинированных ChAdOx1-nCoV-19, 209-BNT162b2 (Pfizer), и 65-m-1372 (Moderna), частота сообщений о НЯ при использовании рекомбинантной аденовирусной векторной вакцины была более высокой. В частности, пациенты, вакцинированные ChAdOx1-nCoV-19, имели более высокие показатели развития лихорадки, озноба, артралгии/артрита, утомляемости и головной боли по сравнению с больными, получавшими мРНК-вакцины [28]. По данным ретроспективного когортного исследования, в котором 87% пациентов были вакцинированы ChAdOx1-nCoV-19, частота лихорадки после первой дозы вакцины составила 18,3%, что существенно превышало таковую для мРНК-вакцин (5%). Однако в этом же исследовании частота других НЯ была существенно ниже [20]. Таким образом, вследствие неоднородности когорта, отсутствия данных о полных циклах вакцинации и в свете противоречивых результатов, полученных в общей популяции [51, 52], сделать определенные выводы о потенциальных различиях между аденовирусной вакциной

и мРНК-вакциной у пациентов с ИБРЗ в настоящий момент не представляется возможным.

Риск обострения ИБРЗ после вакцинации против COVID-19

Известно, что у генетически предрасположенных индивидуумов (в зависимости от гендерных и возрастных факторов) различные вирусные инфекции, включая SARS-CoV-2, могут индуцировать нарушение иммунологической толерантности к аутоантигенам, что приводит к развитию аутоиммунной патологии за счет нескольких взаимодополняющих механизмов [53]. Аналогичная ситуация может наблюдаться при применении различных вакцин, в т.ч. против SARS-CoV-2, когда те или иные антигены, полученные из инфекционных агентов и являющиеся вакцинальными компонентами, могут выступать в качестве триггеров различных аутоиммунных феноменов, в т.ч. обострения уже существующих ИБРЗ.

Принимая во внимание способность вакцин активировать воспалительный процесс, во всех исследованиях главным показателем в рамках анализа безопасности была частота рецидивов ИБРЗ. Как следует из таблицы, в целом обострения ИБРЗ наблюдались примерно у 5–7% больных. В то же время однозначная интерпретация этих данных затруднена как минимум по трем причинам: а) во многих исследованиях учитывались только симптомы, развивающиеся после первой дозы вакцины; б) ограниченный во времени поствакцинальный период наблюдения; в) значительные расхождения в трактовке обострений заболевания. В частности, М. Barbhuiya и соавт. [17] провели интернет-опрос большой группы пациентов с СРЗ и определяли обострение заболевания по самооценке больного как «внезапное ухудшение ревматологического статуса или артрита» в течение 2 недель после вакцинации против COVID-19. Авторы сообщили о 15%-й частоте обострения болезни с преобладанием конституциональных и суставных проявлений («мышечные боли и усталость, боль в суставах, отек суставов») и полном разрешении симптоматики в течение 1 недели в 65% случаев, в течение 3 недель — в 92% случаев. Н. М. Буланов и соавт. [38] изучали переносимость вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у взрослых пациентов с ИБРЗ. Данные были собраны с помощью анонимной онлайн-анкеты, которую участники исследования заполняли самостоятельно. 25 (16,5%) пациентов с ИБРЗ сообщили об ухудшении симптомов основного заболевания после вакцинации. В связи с усилением проявлений ИБРЗ 5 пациентам потребовалась модификация иммуносупрессивной терапии, 8 принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Ввиду ретроспективного характера исследования и отсутствия у авторов подробной медицинской документации эти данные не позволяют сделать окончательный вывод об истинном риске развития обострений ИБРЗ после вакцинации Гам-КОВИД-Вак. L. Boeckel и соавт. [28] определили статус «нарастающей активности заболевания» как «оцениваемое больным увеличение активности заболевания до 2 месяцев после вакцинации против SARS-CoV-2» и сообщили о 5%-й частоте рецидивов болезни после первой дозы вакцины при отсутствии данных дальнейшего наблюдения. По данным уже упоминавшегося регистра COVAX, обострение ИБРЗ после вакцинации было зарегистрировано в 4,4% случаев. Частота обострений была несколько выше у пациентов со средней/высокой активностью

заболевания (5,2%) по сравнению с больными в стадии ремиссии или с низкой активностью (4,8%); аналогичные результаты наблюдались для тяжелых обострений — 1,0% и 0,7% соответственно. По мнению авторов, эти данные указывают на возможность связи между более высокой активностью заболевания и более высокой частотой обострения. Проводимая фоновая противоревматическая терапия какого-либо значимого влияния на частоту поствакцинальных обострений не оказывала [39]. В ходе исследования, выполненного S. Cherian и соавт. [20], после первой дозы вакцин AstraZeneca или Bharat Biotech частота обострений артрита составила 0,78% с быстрым его разрешением на фоне применения НПВП, при этом каких-либо изменений в базисной терапии не потребовалось. В работах других авторов обострений фоновых заболеваний после вакцинации не отмечено, вероятно, потому что вышеуказанные проявления были классифицированы как поствакцинальные НЯ, не требовавшие кардинальных и продолжительных изменений в схемах проводимой терапии [14, 15, 18, 19, 24, 54]. В некоторых исследованиях указывалось на поствакцинальное повышение показателей воспалительной активности (СОЭ, СРБ) с последующей их нормализацией без каких-либо серьезных последствий [15, 18].

По мере нарастания объемов массовой вакцинации из ряда европейских стран стали поступать сообщения о случаях тяжелых тромбозов атипичных локализаций, в частности головного мозга и висцеральных вен, в сочетании с низким уровнем тромбоцитов и выраженным увеличением D-димеров при нормальных или сниженных концентрациях фибриногена. Эти феномены развивались, как правило, у женщин в возрасте до 60 лет через 5–24 дня после введения первой дозы векторных вакцин AstraZeneca и Johnson & Johnson. Клиническая картина данного явления напоминала таковую при аутоиммунной гепарин-индуцированной тромбоцитопении, при этом у ряда пациентов определялись антитела к тромбоцитарному фактору 4. Указанный синдром, получивший название вакцин-индуцированной иммунной тромбоцитарной тромбоцитопении (VITT, vaccine induced immune thrombotic thrombocytopenia) или TTS (thrombosis with thrombocytopenia syndrome), послужил причиной приостановки использования вакцины AstraZeneca в ряде стран (Дания, Норвегия, Исландия, Германия). Однако в последующем, 7 апреля 2021 г., Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА, European Medicines Agency) пришло к выводу, что: а) данное НЯ следует рассматривать как очень редкое; б) преимущества вакцины AstraZeneca перевешивают риски; в) прививочная кампания должна быть продолжена [55].

С учетом вышеизложенной информации некоторые страны внесли соответствующие изменения в национальные рекомендации. В частности Объединенный комитет Великобритании по вакцинации и иммунизации рекомендовал, чтобы «... непривитым взрослым в возрасте от 18 до 39 лет, которые не относятся к клинической приоритетной группе с более высоким риском тяжелого заболевания COVID-19, должна быть предпочтительно предложена альтернатива вакцине AstraZeneca COVID-19 (AZD1222), по возможности и только в том случае, если не возникнет существенных задержек или барьеров в доступе к вакцинации» [56].

Согласно пресс-релизу Британского агентства по регулированию лекарственных средств и медицинских продуктов (MHRA, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency), «в качестве меры предосторожности введение

вакцины против COVID-19 AstraZeneca людям любого возраста, подверженным повышенному риску образования тромбов по состоянию здоровья, следует рассматривать только в том случае, если польза от защиты от инфекции COVID-19 перевешивает потенциальные риски» [57]. Данное обстоятельство необходимо принимать во внимание при проведении вакцинации против COVID-19 больных с антифосфолипидным синдромом (АФЛС). Недавно испанские авторы сообщили о катастрофическом АФЛС, развившемся после применения мРНК-вакцины [58]. В то же время, по данным S. Sciascia и соавт. [33], применение мРНК-вакцин у больных первичным и вторичным АФЛС ($n=52$), а также у носителей антител к фосфолипидам без клинических проявлений данного синдрома ($n=50$) характеризовалось приемлемым профилем безопасности. О каких-либо поствакцинальных тромботических феноменах не сообщалось.

Таким образом, в целом частота активации ИВРЗ после вакцинации против COVID-19 представляется достаточно низкой (5–7%) и не имеет статистически значимых ассоциаций с конкретной вакциной или проводимой противоревматической терапией. Однако при проведении дальнейших исследований необходимо принимать во внимание, что методика интернет-опроса пациентов без участия врача и анализа медицинской документации представляется «слабым звеном» в получении достоверных данных о частоте обострения ИВРЗ после вакцинации против COVID-19.

Заключение

Несмотря на нерешенные проблемы, связанные с безопасностью вакцинации против SARS-CoV-2, эксперты всех международных и национальных ревматологических научных обществ [59–66], включая Ассоциацию ревматологов России [67], поддерживают положение о том, что польза от вакцинации значительно превосходит потенциальный вред, связанный с развитием НЯ, поскольку вакцинация, несомненно, снижает риск инфицирования SARS-CoV-2 и тяжелого течения COVID-19.

Решение о проведении вакцинации против SARS-CoV-2 должно быть индивидуализированным, с учетом текущей эпидемической ситуации, активности ИВРЗ, характера проводимой терапии, основываться на достижении взаимопонимания между врачом и пациентом и происходить при обязательном подписании пациентом информированного согласия. При этом крайне важно обсудить с пациентом пользу, риск, достоинства и недостатки вакцин на основе представленных в научной медицинской литературе данных клинических исследований.

К сожалению, приходится констатировать, что данные, касающиеся вакцинации против SARS-CoV-2 пациентов с ИВРЗ в России, пока еще крайне малочисленны. Это затрудняет формулировку научно обоснованных рекомендаций и создает труднопреодолимый психологический барьер на пути вакцинации против SARS-CoV-2, характерный для населения практически всех стран мира. Тем не менее, авторы надеются, что представленные выше материалы помогут укрепить уверенность в безопасности вакцинации против SARS-CoV-2 как у коллег, так и среди пациентов ревматологического профиля. В то же время в рамках данной проблемы имеется еще очень много вопросов, ответы на которые должны быть получены в крупных проспективных контролируемых исследованиях.

Прозрачность исследования

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

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». № государственного задания 1021051503137-7.

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

- Conway R, Grimshaw AA, Konig MF, Putman M, Duarte-García A, Tseng LY, et al. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 outcomes in rheumatic disease: A systematic literature review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Nov 22. doi: 10.1002/art.42030
- Bertoglio IM, Valim JML, Daffre D, Aikawa NE, Silva CA, Bonfá E, et al. Poor prognosis of COVID-19 acute respiratory distress syndrome in lupus erythematosus: Nationwide cross-sectional population study of 252 119 patients. *ACR Open Rheumatol.* 2021;3(11):804-811. doi: 10.1002/acr2.11329
- Raiker R, Pakhchanian H, DeYoung C, Gupta L, Kardeş S, Ahmed S, Kavadichanda C. Short term outcomes of COVID-19 in lupus: Propensity score matched analysis from a nationwide multi-centric research network. *J Autoimmun.* 2021;125:102730. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102730
- 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 Nov 3:2020.10.29.20222000. doi: 10.1101/2020.10.29.20222000
- 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
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 – Final report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764
- WHO Solidarity Trial Consortium; Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – Interim WHO Solidarity Trial results. *N Engl J Med.* 2021;384(6):497-511. doi: 10.1056/NEJMoa2023184
- Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process. URL: https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_23Dec2021.pdf [Accessed: 5th January 2020].
- WHO lists 9th COVID-19 vaccine for emergency use with aim to increase access to vaccination in lower-income countries. URL: <https://www.who.int/news/item/17-12-2021-who-lists-9th-covid-19-vaccine-for-emergency-use-with-aim-to-increase-access-to-vaccination-in-lower-income-countries> [Accessed: 5th January 2020].
- COVID-19 vaccine tracker and landscape. URL: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> [Accessed: 5th January 2020].
- Craven J. COVID-19 vaccine tracker. URL: <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/3/covid-19-vaccine-tracker> [Accessed: 5th January 2020].
- Англо-русский глоссарий основных терминов по вакцинологии и иммунизации. ВОЗ. 2009. [English-Russian glossary of key terms on vaccinology and immunization (In Russ.)]. URL: https://alvilogistics.ru/static/links/WHO_RUS.pdf [Accessed: 5th January 2020].
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603-2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577
- Connolly CM, Ruddy JA, Boyarsky BJ, Barbur I, Werbel WA, Geetha D, et al. Disease flare and reactogenicity in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases following two-dose SARS-CoV-2 messenger RNA vaccination. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(1):28-32. doi: 10.1002/art.41924
- Furer V, Eviatar T, Zisman D, Peleg H, Paran D, Levartovsky D, et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: A multicentre study. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(10):1330-1338. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220647
- Fragoulis GE, Bourmia VK, Mavrea E, Evangelatos G, Fragiadaki K, Karamanakos A, et al. COVID-19 vaccine safety and nocebo-prone associated hesitancy in patients with systemic rheumatic diseases: A cross-sectional study. *Rheumatol Int.* 2021 Nov 5:1-9. doi: 10.1007/s00296-021-05039-3
- Barbhaiya M, Levine JM, Bykerk VP, Jannat-Khah D, Mandl LA. Systemic rheumatic disease flares after SARS-CoV-2 vaccination among rheumatology outpatients in New York City. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(10):1352-1354. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220732
- Geisen UM, Berner DK, Tran F, Sümbül M, Vullriede L, Ciripoi M, et al. Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(10):1306-1311. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220272
- Ramirez GA, Della-Torre E, Moroni L, Yacoub MR, Dagna L; OSR-COVAX study group. Correspondence on “Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort”. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(10):e159. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220539
- Cherian S, Paul A, Ahmed S, Alias B, Manoj M, Santhosh AK, et al. Safety of the ChAdOx1 nCoV-19 and the BBV152 vaccines in 724 patients with rheumatic diseases: A post-vaccination cross-sectional survey. *Rheumatol Int.* 2021;41(8):1441-1445. doi: 10.1007/s00296-021-04917-0
- Medeiros-Ribeiro AC, Aikawa NE, Saad CGS, Yuki EFN, Pedrosa T, Fusco SRG, et al. Immunogenicity and safety of the CoronaVac inactivated vaccine in patients with autoimmune rheumatic diseases: A phase 4 trial. *Nat Med.* 2021;27(10):1744-1751. doi: 10.1038/s41591-021-01469-5
- Fan Y, Geng Y, Wang Y, Deng X, Li G, Zhao J, et al. Safety and disease flare of autoimmune inflammatory rheumatic diseases: A large real-world survey on inactivated COVID-19 vaccines. *Ann Rheum Dis.* 2021 Nov 25:annrheumdis-2021-221736. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221736
- Pinte L, Negoï F, Ionescu GD, Caraiola S, Balaban DV, Badea C, et al. COVID-19 vaccine does not increase the risk of disease flare-ups among patients with autoimmune and immune-mediated diseases. *J Pers Med.* 2021;11(12):1283. doi: 10.3390/jpm11121283
- Braun-Moscovici Y, Kaplan M, Braun M, Markovits D, Giryres S, Toledano K, et al. Disease activity and humoral response in patients with inflammatory rheumatic diseases after two doses of the Pfizer mRNA vaccine against SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(10):1317-1321. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220503

25. Rotondo C, Cantatore FP, Fornaro M, Colia R, Busto G, Rella V, et al. Preliminary data on post market safety profiles of COVID-19 vaccines in rheumatic diseases: Assessments on various vaccines in use, different rheumatic disease subtypes, and immunosuppressive therapies: A two-centers study. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(7):730. doi: 10.3390/vaccines9070730
26. Esquivel-Valerio JA, Skinner-Taylor CM, Moreno-Arquieta IA, Cardenas-de la Garza JA, Garcia-Arellano G, Gonzalez-Garcia PL, et al. Adverse events of six COVID-19 vaccines in patients with autoimmune rheumatic diseases: A cross-sectional study. *Rheumatol Int*. 2021;41(12):2105-2108. doi: 10.1007/s00296-021-05017-9
27. Sattui SE, Liew JW, Kennedy K, Sirotich E, Putman M, Moni TT, et al. Early experience of COVID-19 vaccination in adults with systemic rheumatic diseases: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance Vaccine Survey. *RMD Open*. 2021;7(3):e001814. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001814
28. Boekel L, Kummer LY, van Dam KPJ, Hooijberg F, van Kempen Z, Vogelzang EH, et al. Adverse events after first COVID-19 vaccination in patients with autoimmune diseases. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(8):e542-e545. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00181-8
29. Bartels LE, Ammitzbøll C, Andersen JB, Vils SR, Mistegaard CE, Johannsen AD, et al. Local and systemic reactogenicity of COVID-19 vaccine BNT162b2 in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2021;41(11):1925-1931. doi: 10.1007/s00296-021-04972-7
30. Felten R, Kawka L, Dubois M, Ugarte-Gil MF, Fuentes-Silva Y, Piga M, Arnaud L. Tolerance of COVID-19 vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: The international VACOLUP study. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(9):e613-e615. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00221-6
31. Izmirly PM, Kim MY, Samanovic M, Fernandez-Ruiz R, Ohana S, Deonaraine KK, et al. Evaluation of immune response and disease status in systemic lupus erythematosus patients following SARS-CoV-2 vaccination. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Aug 4;10.1002/art.41937. doi: 10.1002/art.41937
32. Zavala-Flores E, Salcedo-Matienzo J, Quiroz-Alva A, Berrocal-Kasay A. Side effects and flares risk after SARS-CoV-2 vaccination in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2021 Nov 16:1-9. doi: 10.1007/s10067-021-05980-5
33. Sciascia S, Costanzo P, Radin M, Schreiber K, Pini M, Vaccarino A, et al. Safety and tolerability of mRNA COVID-19 vaccines in people with antiphospholipid antibodies. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(12):e832. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00320-9
34. Hasseli R, Hoyer B, Lorenz H, Pfeil A, Richter J, Regierer A, et al. Safety of COVID-19 vaccines after first vaccination in patients with rheumatic diseases in a patient reported survey. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(Suppl 10):0100.
35. Michaud K, Cornish A, Freifeld A, Katz P, Wipfler K. COVID-19 mRNA vaccine side effects among individuals with rheumatic disease. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(Suppl 10):0116.
36. Gomez-Puerta J, Sapena N, Sarmiento-Monroy J, Azuaga A, Ruiz-Esquivel V, Frade-Sosa B, et al. The safety profile of SARS-CoV-2 vaccines among patients with immune-mediated rheumatic diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(Suppl 10):0114.
37. Carbone A, Vukatana G, Vandelli E, Trevisani M, Rossi E, Mulè R, Fusconi M. Flares and side effects after COVID-19 vaccination in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(Suppl 10):1550.
38. Буланов НМ, Новиков ПИ, Гуляев СВ, Смитиенко ИО, Мешков АД, Бородин ОО, и др. Переносимость вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у взрослых пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021;30(4):23-28. [Bulanov NM, Novikov PI, Gulyaev SV, Smitienko IO, Meshkov AD, Borodin OO, et al. Tolerability and safety of GamCOVID-Vac (Sputnik V) vaccine in adult patients with autoimmune rheumatic diseases. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2021;30(4):23-28 (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2021-4-23-28
39. Machado PM, Lawson-Tovey S, Strangfeld A, Mateus EF, Hyrich KL, Gossec L, et al. Safety of vaccination against SARS-CoV-2 in people with rheumatic and musculoskeletal diseases: results from the EULAR Coronavirus Vaccine (COVAX) physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2021 Dec 31;annrheumdis-2021-221490. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221490
40. Ramirez GA, Asperti C, Cucca V, Yacoub MR. Challenges to vaccination against SARS-CoV-2 in patients with immune-mediated diseases. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(10):1147. doi: 10.3390/vaccines9101147
41. Khan N, Mahmud N. Effectiveness of SARS-CoV-2 vaccination in a veterans affairs cohort of patients with inflammatory bowel disease with diverse exposure to immunosuppressive medications. *Gastroenterology*. 2021;161(3):827-836. doi: 10.1053/j.gastro.2021.05.044
42. Sequeira JF, Csic D, Keser G, Bukelica M, Karanagnostis S, Khamashta MA, Hughes GR. Allergic disorders in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1993;2(3):187-191. doi: 10.1177/096120339300200311
43. Kronzer VL, Crowson CS, Sparks JA, Vassallo R, Davis JM 3rd. Investigating asthma, allergic disease, passive smoke exposure, and risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(8):1217-1224. doi: 10.1002/art.40858
44. Mahil SK, Bechman K, Raharja A, Domingo-Vila C, Baudry D, Brown MA, et al. The effect of methotrexate and targeted immunosuppression on humoral and cellular immune responses to the COVID-19 vaccine BNT162b2: A cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(9):e627-e637. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00212-5
45. Simon D, Tascilar K, Fagni F, Krönke G, Kleyer A, Meder C, et al. SARS-CoV-2 vaccination responses in untreated, conventionally treated and anticytokine-treated patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(10):1312-1316. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220461
46. Engler RJ, Nelson MR, Klote MM, VanRaden MJ, Huang CY, Cox NJ, et al. Half- vs full-dose trivalent inactivated influenza vaccine (2004-2005): Age, dose, and sex effects on immune responses. *Arch Intern Med*. 2008;168(22):2405-2414. doi: 10.1001/archinternmed.2008.513
47. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: Ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(1):1-17. doi: 10.1097/01.md.0000104742.42401.e2
48. Hernández Cruz B, Alonso F, Calvo Alén J, Pego-Reigosa JM, López-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, et al. Differences in clinical manifestations and increased severity of systemic lupus erythematosus between two groups of Hispanics: European Caucasians versus Latin American mestizos (data from the RELESSER registry). *Lupus*. 2020;29(1):27-36. doi: 10.1177/0961203319889667
49. Assawasaksakul T, Sathitratanaheewin S, Vichaiwattana P, Wanlapakorn N, Poovorawan Y, Kittanamongkolchai W. Immunogenicity, safety and reactogenicity of a heterogeneous booster following the CoronaVac inactivated SARS-CoV-2 vaccine in patients with SLE: A case series. *RMD Open*. 2021;7(3):e002019. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002019
50. Allen-Philbey K, Stennett A, Begum T, Johnson AC, Dobson R, Giovannoni G, et al. Experience with the COVID-19 AstraZeneca vaccination in people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;52:103028. doi: 10.1016/j.msard.2021.103028
51. Klugar M, Riad A, Mekhemar M, Conrad J, Buchbender M, Howaldt HP, Attia S. Side effects of mRNA-based and viral vector-based COVID-19 vaccines among german healthcare workers. *Biology (Basel)*. 2021;10(8):752. doi: 10.3390/biology10080752
52. Pormohammad A, Zarei M, Ghorbani S, Mohammadi M, Razizadeh MH, Turner DL, Turner RJ. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines: A systematic review and meta-analysis

- of randomized clinical trials. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(5):467. doi: 10.3390/vaccines9050467
53. 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
54. Bingham CO 3rd, Pohl C, Woodworth TG, Hewlett SE, May JE, Rahman MU, et al. Developing a standardized definition for disease "flare" in rheumatoid arthritis (OMERACT 9 Special Interest Group). *J Rheumatol*. 2009;36(10):2335-2341. doi: 10.3899/jrheum.090369
55. Signal assessment report on embolic and thrombotic events (SMQ) with COVID-19 vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) – Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca) (Other viral vaccines) EPITT no:19683. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant_en.pdf [Accessed: 5th January 2020].
56. Use of the AstraZeneca COVID-19 (AZD1222) vaccine: Updated JCVI statement, 7 May 2021. URL: <https://www.gov.uk/government/publications/use-of-the-astrazeneca-covid-19-vaccine-jcvi-statement-7-may-2021/use-of-the-astrazeneca-covid-19-azd1222-vaccine-updated-jcvi-statement-7-may-2021> [Accessed: 5th January 2020].
57. MHRA issues new advice, concluding a possible link between COVID-19 Vaccine AstraZeneca and extremely rare, unlikely to occur blood clots. URL: <https://www.gov.uk/government/news/mhra-issues-new-advice-concluding-a-possible-link-between-covid-19-vaccine-astrazeneca-and-extremely-rare-unlikely-to-occur-blood-clots> [Accessed: 5th January 2020].
58. Moreno-Torres V, Gutiérrez Á, Valdenebro M, Ortega A, Cítores MJ, Montero E. Catastrophic antiphospholipid syndrome triggered by mRNA COVID-19 vaccine. *Clin Exp Rheumatol*. 2021 Dec 7.
59. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bass AR, et al. American College of Rheumatology guidance for COVID-19 vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases: Version 3. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(10):e60-e75. doi: 10.1002/art.41928
60. Hazlewood GS, Pardo J, Barnabe C, Schieir O, Barber CEH, Bernatsky S, et al. Canadian Rheumatology Association recommendation for the use of COVID-19 vaccination for patients with autoimmune rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2021;48(8):1330-1339. doi: 10.3899/jrheum.210288
61. Santosa A, Xu C, Arkachaisri T, Kong KO, Lateef A, Lee TH, et al. Recommendations for COVID-19 vaccination in people with rheumatic disease: Developed by the Singapore Chapter of Rheumatologists. *Int J Rheum Dis*. 2021;24(6):746-757. doi: 10.1111/1756-185X.14107
62. Park JK, Lee EB, Shin K, Sung YK, Kim TH, Kwon SR, et al. COVID-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: Clinical guidance of the Korean College of Rheumatology. *J Korean Med Sci*. 2021;36(12):e95. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e95
63. Arnold J, Winthrop K, Emery P. COVID-19 vaccination and antirheumatic therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(8):3496-3502. doi: 10.1093/rheumatology/keab223
64. Soy M, Keser G, Atagunduz P, Mutlu MY, Gunduz A, Koybaşı G, et al. A practical approach for vaccinations including COVID-19 in autoimmune/autoinflammatory rheumatic diseases: A non-systematic review. *Clin Rheumatol*. 2021;40(9):3533-3545. doi: 10.1007/s10067-021-05700-z
65. Furer V, Rondaan C, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. Point of view on the vaccination against COVID-19 in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *RMD Open*. 2021;7(1):e001594. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001594
66. Ferretti F, Cannatelli R, Benucci M, Carmagnola S, Clementi E, Danelli P, et al. How to manage COVID-19 vaccination in immune-mediated inflammatory diseases: An expert opinion by IMIDs Study Group. *Front Immunol*. 2021;12:656362. doi: 10.3389/fimmu.2021.656362
67. Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Мазуров ВИ, Белов БС, Каратеев АЕ, Дубинина ТВ, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):239-254. [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, Belov BS, Karateev AE, Dubinina TV, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated rheumatic diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):239-254 (In Russ.)] doi: 10.47360/1995-4484-2021-239-254

Белов Б.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>

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

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

Этанерцепт при аксиальных спондилоартритах – вопросы эффективности лечения

И.З. Гайдукова^{1,2}, О.В. Инамова^{1,2}, Р.Р. Самигуллина¹, А.Л. Чудинов², А.С. Бычкова¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России 198015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
²СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» 190068, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, 30

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov 191015, Russian Federation, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41
²Saint Petersburg Clinical Rheumatology Hospital N 25 190068, Russian Federation, Saint Petersburg, Bolshaya Podyacheskaya str., 30

Контакты: Гайдукова Инна Зурабиевна, ubp1976@list.ru
Contacts: Inna Gaydukova, ubp1976@list.ru

Поступила 23.10.2021
Принята 21.12.2021

Начало XXI века ознаменовалось одновременным изменением представлений о патогенезе, способах оценки активности, подходах к диагностике и лечению аксиальных спондилоартритов (аксСпА). Ингибиторы фактора некроза опухоли α были первыми генно-инженерными биологическими препаратами, применявшимися для лечения аксСпА. В течение 20 лет их использования получено достаточно данных для оценки их эффективности при длительном применении.

Цель настоящего исследования — на основании данных, опубликованных в периодической печати, и собственных материалов оценить эффективность длительной терапии этанерцептом (ЭТ) у пациентов с аксСпА.

Пациенты и методы. Выполнен анализ статей, представленных в рейтинговых медицинских журналах, и данных Санкт-Петербургского регистра пациентов с ревматическими заболеваниями по состоянию на 01 октября 2021 г. ($n=68$) для оценки результатов длительного применения ЭТ при аксСпА. Собственные данные были получены за период с 01.2000 по 10.2021. Применяли методы описательной статистики.

Результаты. В клинических исследованиях и реальной врачебной практике ЭТ при нерентгенологическом и рентгенологическом аксСпА продемонстрировал высокую эффективность по данным клинического, лабораторного и инструментального исследований.

Выводы. Длительное применение ЭТ ассоциируется с нарастающим замедлением структурного прогрессирования на фоне сохранения стойкого клинико-лабораторного улучшения.

Прекращение лечения у подавляющего числа пациентов приводит к обострению аксСпА. Вместе с тем низкая иммуногенность ЭТ позволяет возобновить лечение аксСпА с высокой вероятностью повторного достижения утраченного эффекта при невысокой вероятности вторичной неэффективности или анафилаксии.

Ключевые слова: аксиальные спондилоартриты, нерентгенологический аксСпА, анкилозирующий спондилит, этанерцепт, ингибиторы ФНО- α , эффективность лечения

Для цитирования: Гайдукова ИЗ, Инамова ОВ, Самигуллина РР, Чудинов АЛ, Бычкова АС. Этанерцепт при аксиальных спондилоартритах — вопросы эффективности лечения. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):32–37.

ETANERCEPT IN AXIAL SPONDYLOARTHRITIS – TREATMENT EFFICACY

Inna Z. Gaydukova^{1,2}, Oksana V. Inamova^{1,2}, Ruzana R. Samigullina¹, Anton L. Chudinov², Aleksandra S. Bychkova¹

The beginning of the 21st century was marked by a simultaneous changes in view on pathogenesis, diagnostics and treatment of axial spondyloarthritis (axSpA). Anti-TNF α inhibitors were the first biologics prescribed in axSpA. 20 year after the biological treatment was first prescribed we have enough data to understand their long-term efficacy.

The aim of this study is to evaluate the long-term efficacy of etanercept in patients with axial spondyloarthritis based on data published in periodicals and clinical practice.

Patients and methods. An analysis of publications from medical database and data from the St. Petersburg register of patients with rheumatic diseases ($n=68$) was performed to assess the effectiveness of etanercept in axSpA treatment in the long-term perspectives. Descriptive statistics methods were used.

Results. In clinical studies and in real word practice, etanercept has shown high efficiency in reducing clinical, laboratory and visual manifestations of non-radiographic and radiographic axial spondyloarthritis at early and advanced stages of their development.

Conclusions. In the long term, the use of etanercept is associated with an increasing slowdown in structural progression while maintaining a stable clinical and laboratory improvement.

Discontinuation of treatment in the majority of patients leads to exacerbation of axSpA. At the same time, the low immunogenicity of etanercept allows the resumption of axSpA treatment with a high probability of re-achieving the lost effect with a low probability of secondary ineffectiveness or anaphylaxis.

Key words: axial spondyloarthritis, non-radiographic axSpA, ankylosing spondylitis, etanercept, TNF α inhibitors, treatment efficacy

For citation: Gaydukova IZ, Inamova OV, Samigullina RR, Chudinov AL, Bychkova AS. Etanercept in axial spondyloarthritis — treatment efficacy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(1):32–37 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-32-37

Введение

Социальная значимость аксиальных спондилоартритов (аксСпА) определяется их высокой распространенностью в популяции, дебютом заболевания в молодом возрасте (до 45 лет) и значительным вкладом болезни

в потерю трудоспособности [1]. Внедрение в 1998/1999 годах в лечение аксСпА ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО- α) коренным образом изменило течение аксСпА [2, 3]. Первыми иФНО- α , применявшимися для лечения аксСпА, были инфликсимаб

и этанерцепт (ЭТ), позднее появились адалимумаб, голи-
мумаб, цертолизумаб пэгол [2, 3].

Разработка иФНО-α совпала с формированием но-
вой концепции спондилоартритов, подразумевающей вы-
деление двух фенотипов болезни — нерентгенологическо-
го и рентгенологического аксСпА (нр-аксСпА и р-аксСпА
соответственно) [1–3, 4]. В этот же период были сформу-
лированы новые критерии диагностики аксСпА (крите-
рии Международного общества по изучению спондило-
артритов (ASAS, Assessment Spondyloarthritis International
Society), 2009/2011), были стандартизованы подходы к ла-
бораторной и инструментальной оценке [2, 3, 4]. Все это
привело к накоплению в течение последних двадцати лет
знаний, позволяющих объективно и комплексно оценить
эффективность лечения иФНО-α у пациентов с разными
фенотипами аксСпА, в том числе их влияние на клиниче-
скую симптоматику, результаты лабораторного и инстру-
ментального исследования.

Цель настоящей работы — на основании данных,
опубликованных в периодической печати, и собствен-
ных материалов оценить эффективность длительной те-
рапии этанерцептом у пациентов с аксиальным спонди-
лоартритом.

Пациенты и методы

ЭТ был выбран с учетом длительного применения
в лечении аксСпА (в клинических испытаниях с 1998 г.)
и в связи с наличием достаточного числа исследований,
удовлетворяющих требованиям запланированного стати-
стического анализа — применение препарата при обоих
фенотипах аксСпА, наличие данных клинического, лабо-
раторного и инструментального исследований.

Настоящая работа представлена в виде двух частей:

1. *Анализ сведений* об эффективности лечения ЭТ
в PubMed, MedLine, eLibrary. Поисковыми словами были
«этанерцепт», «аксиальный спондилоартрит», «анкило-
зирующий спондилит». Анализировались только статьи
на русском или английском языках, соответствующие цели
исследования при наличии доступа к полному тексту.

2. *Анализ собственных данных по применению ЭТ в лече-
нии пациентов с аксСпА*, наблюдавшихся в антицитокино-
вом центре г. Санкт-Петербург с 01.01.2000 по 01.10.2021.

Сведения о больных были перенесены в Санкт-
Петербургский регистр пациентов с ревматическими забо-
леваниями после получения информированного согласия
участников исследования. Все включенные в регистр ма-
териалы были обезличены и не позволяли идентифициро-
вать пациентов.

Этические аспекты проводимой работы были одо-
брены комитетами по этике СПб ГБУЗ «Клиническая рев-
матологическая больница № 25» и ФГБОУ ВО «Северо-
Западный государственный медицинский университет
им. И. И. Мечникова» Минздрава России. Исследование
соответствует требованиям Федерального закона о хране-
нии и обработке персональных данных и требованиям со-
хранения врачебной тайны.

Анализируемые материалы исследования. В ре-
гистр включали данные о фенотипе аксСпА и его ак-
тивности в соответствии с клиническими рекоменда-
циями Общероссийской общественной организации
«Ассоциация ревматологов России» (ООО АРР) по наблю-
дению пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС).

Статистический анализ

Полученные данные обрабатывали с примене-
нием пакета программ SPSS Statistics 17.0 (IBM Corp.,

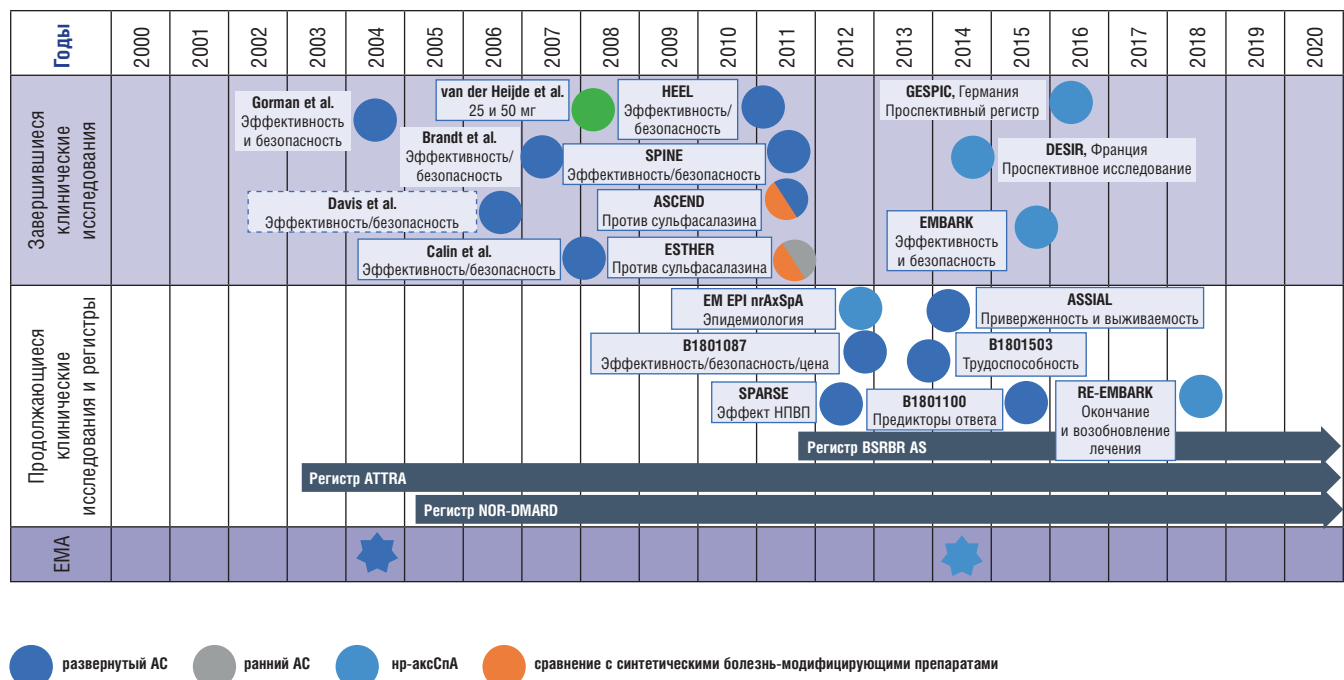


Рис. 1. Хронологическая последовательность исследований и регистров. Регистрационные номера исследований согласно сайту <https://clinicaltrials.gov>: Gorman et al. — NCT00000433; Davis et al. — NCT00000433; van der Heijde et al. — NCT00434044; HEEL — NCT00420303; SPINE — NCT00420238; ASCEND — NCT00247962; ESTHER — номер NCT отсутствует; GESPIC — NCT01277419; EMBARK — NCT01258738; DESIR — NCT01648907; EM EPI nRAxSpa — B1801366 (Burgos Vargas 2016); ASSIAL B1901362 — NCT01856569; B1801087 — NCT00544557; B1801503 — номер NCT отсутствует; SPARSE — NCT01298531; B1801100 — NCT00900796; RE-EMBARK — NCT02509026. Сплошные линии — исследования, спонсируемые Pfizer; прерывистый контур — исследования, спонсируемые Amgen

Таблица 1. Прогрессирование структурных изменений крестцово-подвздошных суставов у пациентов с ранним аксСпА на фоне лечения ЭТ в течение 6 лет, по данным исследования ESTHER [9]

Критерии рентгенологического прогрессирования	12 нед.— 2 года (n=42)	2–4 года (n=32)	4–6 лет (n=27)
Изменение выраженности сакроилиита (баллы), M±SD	0,3±0,73	–0,27±0,76	–0,09±0,68
Изменение счета сакроилиита ≥1 балла, n (%)			
Прогрессирование	9 (21,4)	2 (6,3)	3 (11,1)
Регресс	4 (9,5)	7 (21,9)	5 (18,5)

Примечание: M – среднее значение; SD – стандартное отклонение

США), применяли методы описательной статистики. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ данных литературы. В ходе исследования проанализировали данные регистров и статей, содержащих информацию о клинической, лабораторной и инструментальной оценке эффективности ЭТ при нр-аксСпА и р-аксСпА (АС).

Эффективность ЭТ при нр-аксСпА

Возможность достижения значимого клинического и лабораторного улучшения при нр-аксСпА одним из первых продемонстрировали I. H. Song и соавт. в исследовании ESTHER [5, 6]. Помимо больных нр-аксСпА, в него включали пациентов с ранним р-аксСпА (до 3 лет от момента возникновения симптомов). Данное исследование носило открытый характер, сравнение с плацебо не применяли — ЭТ сравнивали с сульфасалазином (с учетом ранее доказанной низкой эффективности сульфасалазина в отношении аксиальных проявлений применение его при активном аксСпА можно считать «активным плацебо»). Было показано явное превосходство ЭТ в дозе 50 мг в неделю подкожно над сульфасалазином, назначавшимся по 2 г/сут. внутрь, в обеспечении разрешения воспаления по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) позвоночника и крестцово-подвздошных суставов [5–8]. Выраженность воспаления продолжала уменьшаться к четвертому году лечения [7, 8]. Длительное, в течение 6 и более лет, лечение ЭТ сопровождалось значимым замедлением прогрессирования структурных изменений крестцово-подвздошных суставов (табл. 1) [9].

Первым крупным клиническим плацебо-контролируемым исследованием по применению ЭТ для лечения нр-аксСпА было EMBARK [10, 11]. В этой работе на неделе 12 ответ ASAS40 у пациентов с нр-аксСпА, не ответивших на 2 и более нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), при использовании ЭТ наблюдался в 33,3% случаев, в группе плацебо — в 14,8% случаев ($p < 0,05$) [10, 11].

Пациенты, которые после недели 12 были переведены с плацебо на ЭТ, на неделе 24 продемонстрировали ответ ASAS40 в 51,4% случаев, а те, кто принимал ЭТ в течение 24 недель, — в 44,1% случаев. Клинико-лабораторное улучшение в группе пациентов с нр-аксСпА, получавших ЭТ, сопровождалось статистически значимым уменьшением активности воспаления в позвоночнике и крестцово-подвздошных сочленениях по данным МРТ на неделях 12 и 48 [5–8, 11, 12]. В группе лиц, получавших плацебо, на 12-й неделе уменьшение воспалительных изменений было

статистически значимо меньше, чем в группе активного лечения. После замены плацебо на ЭТ было отмечено статистически значимое уменьшение активности воспаления в структурах осевого скелета по данным МРТ [5–9]. Эта динамика сопровождалась уменьшением прогрессирования структурных изменений крестцово-подвздошных суставов по данным рентгенографии (исследование EMBARK) по сравнению с их динамикой у пациентов с воспалительной болью в спине, существующей не более 3 лет, не получающих ЭТ и другие генно-инженерные биологические препараты (ГИБП; данные исторической когорты DESIR) [10].

В исследовании ESTHER была продемонстрирована равная эффективность ЭТ при нр-аксСпА и раннем АС [6, 13]. В то же время не прямое сравнение результатов исследований ESTHER, SPINE и ASTER продемонстрировало, что эффективность лечения ЭТ при аксСпА снижается по мере увеличения длительности существования симптомов заболевания. Так, при средней продолжительности болезни 21 год ответ ASAS40 при лечении ЭТ на неделе 12 был получен у 44% пациентов ($n=39$; исследование SPINE), при средней длительности заболевания 7,6 года на неделе 16 ответ ASAS40 наблюдался в 60% случаев ($n=279$; исследование ASCEND), при средней длительности заболеваний 2,9 года 70% пациентов демонстрировали ответ ASAS40 к неделе 48 ($n=40$; исследование ESTHER) — не прямые сравнения, применен многофакторный анализ [14–19].

Эффективность ЭТ при р-аксСпА (АС)

Британский регистр ГИБП, применяемых в ревматологии (BSRBR, The British Society for Rheumatology Biologics Register), включающий пациентов с АС, которым назначались ГИБП в период с 2002 по 2006 гг., с применением множественной линейной регрессии продемонстрировал, что ответ BASDAI50 наблюдается более чем у 60% пациентов, получающих ЭТ в течение 6 месяцев. [16]. По данным X. Baraliakos и соавт. [15], эффект лечения АС, который оценивался по индексам ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) и BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), сохраняется в течение 7 лет. После значимого улучшения, достигнутого в течение первого года, в последующие 7 лет лечения ЭТ оставались стабильными функциональный индекс BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) и индекс подвижности осевого скелета BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index). Стабильность индекса активности BASDAI и уровня С-реактивного белка (СРБ) на фоне семилетнего лечения ЭТ пациентов с АС продемонстрировали S. Arends и соавт. в 2017 г. [17].

Неактивная болезнь и возможность отмены ЭТ при аксСпА

С учетом того, что при длительном лечении ЭТ у большей части пациентов с аксСпА отмечаются неактивная болезнь ($ASDAS \leq 1,3$) и отсутствие воспалительных изменений осевого скелета по данным МРТ, важным является вопрос об оптимальной продолжительности лечения аксСпА с применением ЭТ. Задачей исследования RE-EMBARK было уточнение возможности отмены ЭТ у пациентов с неактивной болезнью. В ходе указанного исследования ЭТ был отменен на неделе 24 у 58,7% таких больных [18]. В течение последующих 40 недель у 24,8% пациентов неактивная болезнь сохранялась без применения ЭТ, в то время как в остальных случаях терапия ЭТ была возобновлена в связи с обострением аксСпА. Важным представляется тот момент, что после

возобновления лечения ЭТ всем пациентам с обострением (неделя 64 исследования) общее число больных с неактивной болезнью в течение 24 последующих недель (неделя 84 исследования) составило 62,1%. Указанные результаты косвенно свидетельствуют о низкой иммуногенности ЭТ, являющейся залогом успешного возобновления лечения после перерыва [18].

С учетом того, что сведения о последствиях прекращения терапии ЭТ у пациентов с аксСпА ограничены одним исследованием, необходимо получение дополнительных данных для окончательного суждения о возможности отмены препарата при этом заболевании.

Данные клинической практики, полученные из Санкт-Петербургского городского регистра ревматологических пациентов. Анализировалась информация о 68 пациентах с аксСпА, получавших ЭТ: 33 пациента заменили лечение по медицинским показаниям или выбыли из регистра; 30 больных с различными клиническими формами аксСпА продолжали лечение ЭТ в дозе 50 мг в неделю в течение более 5 лет (5,3–15 лет); у 5 пациентов ЭТ был заменен на другой ГИБП по причине первичной неэффективности ($n=2$), из-за потери эффекта ($n=1$) или из-за развития увеита *de novo* ($n=2$).

Среди больных, получавших ЭТ более 5 лет, было 12 женщин и 18 мужчин; их средний возраст составлял $41,0 \pm 11,2$ года (19–64 года). Пациенты наблюдались по поводу р-аксСпА ($n=25$) и нр-аксСпА ($n=5$). 8 больных начали получать препарат в возрасте до 18 лет (ювенильное начало). В ходе наблюдения в центре антицитокиновой терапии определялись индексы активности BASDAI и ASDAS, проводилось лабораторно-инструментальное обследование, включая МРТ крестцово-подвздошных суставов.

Клинико-лабораторные показатели на момент начала лечения ЭТ соответствовали высокой активности аксСпА (BASDAI $\geq 4,0$; ASDAS $\geq 2,1$) у всех пациентов. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) была повышена у 80% из них, уровень СРБ – у 54,5%.

Терапия ЭТ в 93,3% случаев ($n=28$) была назначена пациентам, ранее не получавшим ГИБП. 6 (20%) больных перед началом лечения ЭТ получали синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП), включая сульфасалазин по 3 г/сут. или метотрексат по 15–25 мг/нед.

2 (6,7%) пациентам терапия была назначена после недостаточно эффективного лечения другими иФНО- α (инфликсимабом или адалимумабом).

Эффективность лечения ЭТ в течение 5 лет представлена в таблице 2.

За пятилетний период наблюдения у каждого из пациентов наблюдалось несколько обострений аксСпА, купировавшихся спонтанно или после назначения НПВП (внутри или местно), физиотерапии или однократного введения глюкокортикоидов внутрисуставно. Среднее число обострений на одного пациента составило $1,34 \pm 0,19$. Указанные обострения не потребовали замены ЭТ на другой ГИБП. В большинстве случаев обострения случались

после острых респираторных вирусных инфекций, физического или нервно-психического перенапряжения.

За время наблюдения перерывы в лечении продолжительностью от 2 до 9 недель случались у всех пациентов; потери эффективности после возобновления лечения не отмечалось.

4 пациента ввиду наличия длительной (более года) неактивной болезни, согласно индексу ASDAS ($\leq 1,3$), и отсутствия признаков воспаления по данным МРТ позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений увеличили интервалы между введениями ЭТ до 10–14 дней без снижения дозы без ухудшения в последующие 6–24 мес.

Обсуждение

Данные зарубежных публикаций и собственный опыт применения ЭТ на протяжении пятилетнего периода свидетельствуют о высокой эффективности препарата в лечении пациентов с нр-аксСпА, с ранним и развернутым р-аксСпА [5–11]. По данным регистров, лечение наиболее эффективно в ранние сроки болезни, когда удастся наиболее полно предотвратить структурное повреждение осевого скелета и сохранить его подвижность [16–19]. Вопрос о продолжительности ранней стадии аксСпА в настоящее время является предметом научной дискуссии и до конца не решен, что затрудняет сравнительную оценку результатов клинических исследований. Основываясь на определении, применявшемся в исследовании ESTHER, авторы настоящей работы считали ранним любой аксСпА, длительность симптомов которого не превышала 3 лет [7].

Литературные данные по применению ЭТ у пациентов с аксСпА согласуются с результатами, представленными на конгрессе EULAR2020, которые демонстрируют высокую удовлетворенность лечением с применением иФНО- α среди пациентов с ревматическими заболеваниями [20].

Высокая эффективность ЭТ при аксСпА позволяет рассматривать вопрос о возможности отмены лечения, который в настоящее время окончательно не решен. В исследовании RE-EMBARK было показано, что неактивная болезнь сохраняется не более чем у 24,3% пациентов, отменивших ГИБП, тогда как в остальных случаях в течение 40 недель после отмены препарата отмечается повышение активности заболевания по ASDAS [18]. В этой связи особенно важным представляется вопрос иммуногенности препарата и его способности сохранять эффективность в течение продолжительного времени. В нескольких исследованиях было показано, что ЭТ поддерживает достигнутую низкую активность аксСпА в течение 7 и более лет. При этом снижение активности воспаления в осевом скелете по данным МРТ сопровождается замедлением прогрессирования структурных изменений, которые выявляются у больных аксСпА при рентгенографии (ориентировочно к 6-му году лечения) [15, 17].

В настоящий момент в Российской Федерации, помимо оригинального ЭТ, зарегистрирован его биоаналог

Таблица 2. Эффективность ЭТ при аксСпА ($n=30$), $M \pm SD$

Показатель	Исходно	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год
BASDAI, баллы	$8,1 \pm 1,3$	$5,1 \pm 1,1$	$4,19 \pm 0,4$	$4,1 \pm 0,3$	$3,9 \pm 1,2$	$3,81 \pm 1,1$
ASDAS, баллы	$3,4 \pm 1,1$	$2,5 \pm 1,05$	$2,7 \pm 0,88$	$2,1 \pm 0,9$	$2,1 \pm 0,11$	$1,9 \pm 1,1$
СРБ, мг/л	$9,2 \pm 2,3$	$5,24 \pm 1,38$	$4,89 \pm 2,2$	$4,8 \pm 2,5$	$4,13 \pm 1,3$	$3,28 \pm 1,93$
СОЭ, мм/час	$26,23 \pm 12,11$	$19,23 \pm 11,2$	$17,2 \pm 9,6$	$16,3 \pm 9,89$	$15,96 \pm 11,8$	$17,1 \pm 10,1$

Примечание: М – среднее значение; SD – стандартное отклонение; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; различия всех значений с исходным уровнем статистически значимы ($p < 0,05$)

действующее вещество, для которого доказаны клиническая эквивалентность оригинальному препарату и низкая иммуногенность без значимого снижения эффекта: в исследовании СОМРАСТ при переключении с оригинального ЭТ на биоаналог ЭТ 169 пациентов с аксСпА среднее значение изменения индекса ASDAS составило $0,1 \pm 0,5$ [21]. При условии соблюдения правил переключения ГИБП можно рассчитывать, что пациенты с аксСпА не будут отличаться от больных ревматоидным артритом по числу успешных переключений между оригинальными препаратами и биоаналогами.

В целом ЭТ отличается высокой выживаемостью лечения. По нашим данным, более чем за 5 лет лечения ЭТ по медицинским показаниям были переключены только 14,2% пациентов. Остальные продолжали лечение с сохранением стабильно низкой активности, позволившей в четырех случаях увеличить интервалы между введением препарата без потери эффекта. Идея прервать лечение у пациентов с аксСпА в настоящий момент не может быть реализована, так как отмена ЭТ приводит к обострению у 4 из 5 пациентов в следующие 6 месяцев. Вопросы выживаемости лечения в эпоху биоаналогов нуждаются в дальнейшем изучении для разработки правил переключения ГИБП в ревматологии, так как правильное переключение является залогом сохранения эффективности лечения.

Заключение

В клинических испытаниях и в реальной врачебной практике ЭТ на ранней и развернутой стадиях нр-аксСпА и р-аксСпА продемонстрировал высокую эффективность

по данным клинического, лабораторного и инструментального исследований.

В долгосрочной перспективе применение ЭТ ассоциируется с сохранением стойкого клинико-лабораторного улучшения с нарастающим замедлением структурного прогрессирования.

Отмена ЭТ у подавляющего числа пациентов приводит к обострению аксСпА. Вместе с тем низкая иммуногенность ЭТ позволяет возобновить лечение аксСпА с высокой вероятностью повторного достижения потерянного эффекта при невысокой вероятности утраты ответа на лечение или анафилаксии.

Прозрачность исследования

Исследование проведено в рамках НИР «Изучение общих и частных механизмов формирования и прогрессирования ревматических и сердечно-сосудистых заболеваний, а также разработка методов коррекции патогенетически значимых иммунных нарушений у данной категории больных» (РК ЕГИСУ АААА-А19-119053190037-1; 01.01.2019).

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 получили гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sieper J, Braun J, Dougados M, Baeten D. Axial spondyloarthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15013. doi: 10.1038/nrdp.2015.13
2. Ritchlin C, Adamopoulos IE. Axial spondyloarthritis: New advances in diagnosis and management. *BMJ*. 2021;372:4447. doi: 10.1136/bmj.m4447
3. Robinson PC, van der Linden S, Khan MA, Taylor WJ. Axial spondyloarthritis: Concept, construct, classification and implications for therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(2):109-118. doi: 10.1038/s41584-020-00552-4
4. Гайдукова ИЗ, Мазуров ВИ, Инамова ОВ, Трофимов ЕА, Василенко ЕА, Дубиков АИ, и др. Спондилоартриты: изменения в терминологии, классификации и диагностических подходах – от В.М. Бехтерева до наших дней. *Терапия*. 2019;8(34):118-130. [Gaydukova IZ, Mazurov VI, Inamova OV, Trofimov EA, Vasilenko EA, Dubikov AI, et al. Spondyloarthritis: Approaches to terminology, classification, and diagnostics from V.M. Bekhterev to our days. *Therapy*. 2019;8(34):118-130 (In Russ.)]. doi: 10.18565/therapy.2019.8.118-130
5. Song IH, Hermann KG, Haibel H, Althoff CE, Poddubnyy D, Listing J, et al. Relationship between active inflammatory lesions in the spine and sacroiliac joints and new development of chronic lesions on whole-body MRI in early axial spondyloarthritis: Results of the ESTHER trial at week 48. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(7):1257-1263. doi: 10.1136/ard.2010.147033
6. Weiß A, Song IH, Haibel H, Listing J, Sieper J. Good correlation between changes in objective and subjective signs of inflammation in patients with short- but not long duration of axial spondyloarthritis treated with tumor necrosis factor-blockers. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):R35. doi: 10.1186/ar4464
7. Song IH, Hermann KG, Haibel H, Althoff CE, Poddubnyy D, Listing J, et al. Inflammatory and fatty lesions in the spine and sacroiliac joints on whole-body MRI in early axial spondyloarthritis – 3-year data of the ESTHER trial. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4):404-410. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.08.005
8. Song IH, Hermann KG, Haibel H, Althoff CE, Poddubnyy D, Listing J, et al. Prevention of new osteitis on magnetic resonance imaging in patients with early axial spondyloarthritis during 3 years of continuous treatment with etanercept: Data of the ESTHER trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(2):257-261. doi: 10.1093/rheumatology/keu263
9. 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
10. Dougados M, Maksymowich WP, Landewé RBM, Moltó A, Claudepierre P, de Hooze M, et al. Evaluation of the change in structural radiographic sacroiliac joint damage after 2 years of etanercept therapy (EMBARK trial) in comparison to a contemporary control cohort (DESIR cohort) in recent onset axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):221-227. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212008
11. Maksymowich WP, Claudepierre P, de Hooze M, Lambert RG, Landewé R, Molto A, et al. Structural changes in the sacroiliac joint on MRI and relationship to ASDAS inactive disease in axial spondyloarthritis: A 2-year study comparing treatment with etanercept in EMBARK to a contemporary control cohort in DESIR. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):43. doi: 10.1186/s13075-021-02428-8
12. Maksymowich WP, Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Citera G, et al. Clinical and MRI responses to etanercept

- in early non-radiographic axial spondyloarthritis: 48-week results from the EMBARK study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(7):1328-1335. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207596
13. Song IH, Weiß A, Hermann KG, Haibel H, Althoff CE, Poddubnyy D, et al. Similar response rates in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis after 1 year of treatment with etanercept: Results from the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):823-825. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202389
 14. Hendrix S, Koenig A, Li W, Singh A. Disease-modifying effect of etanercept versus sulphasalazine on spinal mobility in patients with ankylosing spondylitis. *J Int Med Res.* 2013;41(5):1606-1611. doi: 10.1177/0300060513496171
 15. Baraliakos X, Haibel H, Fritz C, Listing J, Heldmann F, Braun J, et al. Long-term outcome of patients with active ankylosing spondylitis with etanercept-sustained efficacy and safety after seven years. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(3):R67. doi: 10.1186/ar4244
 16. Shim J, Jones GT, Pathan EMI, Macfarlane GJ. Impact of biological therapy on work outcomes in patients with axial spondyloarthritis: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR-AS) and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(11):1578-1584. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213590
 17. Arends S, Brouwer E, Efde M, van der Veer E, Bootsma H, Wink F, et al. Long-term drug survival and clinical effectiveness of etanercept treatment in patients with ankylosing spondylitis in daily clinical practice. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(1):61-68.
 18. van den Bosch F, Wei JCC, Nash P, Blanco FJ, Graham D, Zang C, et al. Etanercept withdrawal and re-treatment in patients with inactive non-radiographic axial spondyloarthritis at 24 weeks: Results of RE-EMBARK, an open-label, phase IV trial. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(Suppl 1):70. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1322
 19. van der Heijde D, Braun J, Dougados M, Sieper J, Pedersen R, Szumski A, et al. Sensitivity and discriminatory ability of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score in patients treated with etanercept or sulphasalazine in the ASCEND trial. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(10):1894-905. doi: 10.1093/rheumatology/kes142
 20. Lee SH, Lee SG, Kim YG, Kim YJ, Jeon JY, Yoo HJ, et al. Patients' satisfactions to tumour necrosis factor inhibitors for management of ankylosing spondylitis in Korea; results from a multicentered, observational, and cross-sectional study. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(Suppl 1):554. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.5090
 21. Schmalzing M, Askari A, Sheeran T, Walsh D, De Toro Santos J, Vazquez Perez-Coleman JC, et al. Switching of treatment from reference etanercept to Sandoz etanercept biosimilar in patients with rheumatic diseases: An interim analysis of real-world data from the compact study. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:540. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.1490

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

Инамова О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9126-3639>

Самигуллина Р.Р. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6341-3334>

Чудинов А.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7675-5683>

Бычкова А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6275-2123>

Взаимоотношения разных методов визуализации поражения тазобедренных суставов у больных с аксиальным спондилоартритом в ходе двухлетнего наблюдательного исследования

Е.М. Агафонова, Ш. 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: Агафонова
Екатерина Михайловна,
busy89@mail.ru
Contacts: Ekaterina
Agafonova,
busy89@mail.ru

Поступила 20.05.2021
Принята 21.12.2021

Почти у половины пациентов с аксиальным спондилоартритом (аксСпА) в России выявляется поражение тазобедренных суставов (ТБС), однако причины и темпы его прогрессирования не изучены.

Цель исследования — оценить взаимосвязь рентгенологического прогрессирования с данными МРТ-исследования тазобедренных суставов у пациентов с аксиальным спондилоартритом в течение двухлетнего наблюдения.

Материал и методы. Были проанализированы 77 пациентов (23 женщины, 54 мужчины) с аксСпА (критерии ASAS, 2009), наблюдавшихся не менее 2 лет, с клиническими и/или инструментальными признаками коксита. Через 2 года пациенты повторно прошли полное клинико-лабораторное и инструментальное обследование (МРТ и рентгенография ТБС). Средний возраст пациентов составил $30,8 \pm 7,7$ года при средней длительности болезни $74,0 \pm 90,3$ мес. Позитивными по HLA-B27 были 72 (94%) больных. У всех пациентов оценивался индекс BASRI-Hip для каждого ТБС. Медианы значений лабораторных показателей воспаления — скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ) — исходно были высокими (20,0 мм/ч и 14,5 мг/л соответственно), однако спустя 2 года их показатели снизились: СОЭ — до 8,0 мм/ч, СРБ — до 5,0 мг/л ($p < 0,05$). Медиана значений индекса BASDAI также снизилась за 2 года активного наблюдения с 4,5 до 2,2 ($p < 0,05$). Значение индекса ASDAS-СРБ было высоким — $3,1 \pm 1,1$ — и через 2 года также снизилось до $1,94 \pm 1,0$ ($p < 0,05$). Боль в ТБС выявлялась у 66 из 77 пациентов (86%) на момент включения, а через 2 года — у 48 (62%) пациентов ($p < 0,05$). Что касается других клинических проявлений заболевания, на момент включения в исследование из 77 больных 75% имели периферические артриты, а через 2 года — только около 39% ($p < 0,05$). Функциональный индекс больных (BASFI) исходно составлял 3,3, а спустя 2 года снизился до 1,3 ($p < 0,05$).

Результаты. При включении в исследование у 59 пациентов отсутствовали рентгенологические изменения в ТБС (BASRI-hip < 2). Через 2 года после начала наблюдения количество пациентов с рентгенологическими изменениями в ТБС составило 48 (62%).

Исходно синовит по данным МРТ был выявлен у 75 (97%), остеит — у 23 (30%), хронические изменения — у 2 (3%) пациентов. Через 2 года синовит сохранялся у 46 (60%) ($p < 0,05$), костномозговой отек — у 17 (22%) пациентов ($p > 0,005$), а число хронических изменений выросло до 29 (38%) случаев. У 25 (32%) пациентов МРТ-признаки активного воспаления были купированы, при этом только у 2 (13,3%) из них выявлено развитие хронических изменений.

Для оценки связи рентгенологического прогрессирования с МРТ-признаками воспаления заболевания пациенты были разделены на две группы, согласно показателям суммарной стадии рентгенологического коксита (сскР): $\Delta\text{сскР} = 0$ и $\Delta\text{сскР} > 0$. В группу с $\Delta\text{сскР} = 0$ были включены 33 пациента (22 мужчины и 11 женщин), в группу с $\Delta\text{сскР} > 0$ — 44 пациента (32 мужчины и 12 женщин) ($p > 0,05$). По клиническим параметрам, таким как длительность заболевания, возраст пациентов, BASDAI, ASDAS-СРБ, BASFI, СОЭ и СРБ, группы между собой не различались ($p > 0,05$). По МРТ-признакам воспаления (остеит, синовит) группы также не различались.

Заключение. Прогрессирование коксита не зависело от активности заболевания, пола пациентов и МРТ-признаков воспаления в тазобедренном суставе.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит, анкилозирующий спондилит, коксит, МРТ, УЗИ, скорость прогрессирования

Для цитирования: Агафонова ЕМ, Эрдес Ш. Взаимоотношения разных методов визуализации поражения тазобедренных суставов у больных с аксиальным спондилоартритом в ходе двухлетнего наблюдательного исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):38–44.

RELATIONSHIP BETWEEN DIFFERENT METHODS OF VISUALIZATION OF HIP JOINT LESIONS IN PATIENTS WITH AXIAL SPONDYLOARTHRITIS DURING A TWO-YEAR OBSERVATIONAL STUDY

Ekaterina M. Agafonova, Shandor Erdes

Almost half of the patients with axial spondyloarthritis (axSpA) in Russia have hip joint lesions (HJD), but the causes and rates of its progression have not been studied.

Aim. To assess the relationship of X-ray progression with MRI data of hip joint examination in patients with axial spondyloarthritis during a two-year follow-up.

Material and methods. We analyzed 77 patients (23 women and 54 men) with axSpA (ASAS criteria, 2009), followed for at least 2 years with clinical and/or instrumental signs of coxitis. After 2 years, the patients underwent a complete clinical, laboratory and instrumental examination (MRI and radiography of the hip joint) again. Their average age was 30.8 ± 7.7 years, with an average disease duration of 74.0 ± 90.3 months. 72 (94%) patients were HLA-B27 positive. In all patients, the BASRI-Hip index was assessed for each hip joint. The median values of laboratory parameters

of inflammation – erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) level – were initially high (20.0 mm/h and 14.5 mg/l respectively), but after 2 years the indicators decreased: ESR – down to 8.0 mm/h, and CRP – down to 5.0 mg/L ($p < 0.05$). The median values of the BASDAI also decreased over 2 years of active observation from 4.5 to 2.2 ($p < 0.05$). The value of the ASDAS-CRP index was high and corresponded to 3.1 ± 1.1 and after 2 years also decreased down to 1.94 ± 1.0 ($p < 0.05$). Pain in the hip joint was detected in 66 out of 77 patients (86%) at the time of inclusion, and 2 years later – in 48 (62%) ($p < 0.05$). As for other clinical manifestations of the disease at the time of inclusion in the study, among 77 patients, 75% had peripheral arthritis, and after 2 years – only about 39% ($p < 0.05$). The patient's functional index (BASFI) was initially 3.3, and after 2 years it decreased down to 1.3 ($p < 0.05$).

Results. At inclusion in the study, 59 patients had no radiological changes in the hip joint (BASRI-hip < 2). 2 years after the start of follow-up, the number of patients with radiological changes in the hip joint was 48 (62%). Initially, according to MRI, synovitis was detected in 75 (97%), and osteitis – in 23 (30%), chronic changes were present in 2 (3%) patients. After 2 years, synovitis persisted in 46 (60%) ($p < 0.05$), bone marrow edema – in 17 (22%) ($p > 0.005$), and the number of chronic changes increased up to 29 (38%). In 25 (32%) MRI patients, signs of active inflammation were arrested, while only two (13.3%) of them showed the development of chronic changes. To assess the relationship between X-ray progression and MRI signs of inflammation of the disease, patients were divided into two groups according to the total stage of radiographic coxitis ($\Delta\text{tsrC} = 0$ and $\Delta\text{tsrC} > 0$). The group with $\Delta\text{tsrC} = 0$ included 33 patients (22 men and 11 women), and the group with $\Delta\text{tsrC} > 0$ included 44 patients (32 men and 12 women) ($p > 0.05$). The groups did not differ in clinical parameters such as disease duration, patient age, BASDAI, ASDAS-CRP, BASFI, ESR and CRP ($p > 0.05$). According to MRI, the signs of inflammation (osteitis, synovitis) of the groups also did not differ.

Conclusion. The progression of coxitis did not depend on the activity of the disease, on the gender of the patients, and on MRI signs of inflammation in the hip joint.

Key words: axial spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, coxitis, MRI, ultrasonography, rate of progression

For citation: Agafonova EM, Erdes SH. Relationship between different methods of visualization of hip joint lesions in patients with axial spondyloarthritis during a two-year observational study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(1):38–44 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-38-44

Воспалительное поражение тазобедренных суставов (ТБС) – коксит при аксиальном спондилоартрите (акс-СПА) – наблюдается достаточно часто. По данным исследований, проведенных в России, его частота при анкилозирующем спондилите (АС) достигает 56% [1, 2], а на ранних стадиях заболевания – 24% [3]. Также показано, что коксит является одним из основных факторов неблагоприятного течения акс-СПА [4], то есть пациенты с кокситом, как правило, имеют более высокую активность болезни и выраженные функциональные нарушения по сравнению с больными без поражения ТБС [2]. Обычно коксит развивается в первые 10 лет болезни, тем самым утяжеляя течение акс-СПА и приводя к достаточно быстрой инвалидизации пациентов [2, 5].

К настоящему времени общепринятой классификации поражения ТБС при акс-СПА не существует. Коксит может быть диагностирован клинически, а также с помощью различных методов визуализации: обзорной рентгенографии костей таза [6], ультразвукового исследования (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [4]. Каждый из этих методов позволяет охарактеризовать различные аспекты поражения ТБС и патологические процессы, которые в нем протекают. Так, например, УЗИ выявляет в первую очередь воспаление мягких тканей сустава и наличие внутрисуставного выпота путем измерения шеечно-капсулярного расстояния (ШКР). В то же время на обзорной рентгенограмме таза можно обнаружить повреждение костных (остеопороз, склероз, остеофиты, деструкция головки бедренной кости и/или вертлужной впадины) и хрящевых (сужение суставной щели) структур сустава. Наиболее информативным для выявления повреждения ТБС является метод МРТ, так как он позволяет обнаружить не только воспалительное (как УЗИ) и костные (как рентгенография) изменения, но и острые (остеит) поражения губчатой кости. Все эти клинико-инструментальные «находки» обозначаются одним термином – «коксит». Необходимо отметить, что проспективных исследований по определению и сопоставлению признаков повреждения ТБС, выявляемых разными методами визуализации, и их связи с рентгенологическим прогрессированием коксита до сих пор не проведено.

При анализе трех баз данных пациентов с АС (испанской REGISPONSER ($n = 1405$), бельгийской ASPECT

($n = 847$) и ибероамериканской RESPONDIA ($n = 466$)) оказалось, что практически 8% пациентов нуждались в проведении эндопротезирования ТБС. При длительности заболевания более 30 лет частота эндопротезирования увеличивается и составляет от 12 до 25% [7]. В то же время, по данным Норвежского артропластического регистра, было отмечено, что в период с 2003 до 2010 гг. наблюдалась тенденция к уменьшению частоты операций по замене ТБС у пациентов с акс-СПА по сравнению с группой больных с остеоартритом. Было предположено, что, вероятно, это связано с широким внедрением в практику терапии ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО- α) [8].

Таким образом, у большинства больных акс-СПА, имеющих признаки коксита, он не прогрессирует до такого состояния, когда требуется хирургическая помощь. Возникает вопрос – почему? Возможно, «коксит», диагностированный разными методами, не равнозначен в плане исхода повреждения сустава, либо на его эволюцию влияют и другие, ранее не анализируемые факторы, такие, например, как своевременно начатая терапия.

Несмотря на современные возможности диагностики, алгоритм обследования и лечения пациентов с кокситом не разработан. В то же время выявление коксита на ранней стадии может иметь большое значение, так как при своевременно начатой терапии может снизиться риск развития необратимых структурных изменений.

Соответственно **целью** данного исследования является изучение особенностей поражения тазобедренного сустава разными методами визуализации при аксиальном спондилоартрите в ходе двухлетнего наблюдательного исследования.

Материалы и методы

В исследование были включены 300 больных в том числе 125 пациентов АС и кокситом (группа 1) и 175 пациентов с ранним акс-СПА (группа 2) Московской когорты КоРСАР (Когорта Раннего СпондилоАртритита). Диагноз АС устанавливался на основании Нью-Йоркских модифицированных критериев 1984 г. [9]. Если пациент удовлетворял критериям ASAS 2009 г., но не имел

достоверного рентгенологического сакроилиита (СИ) (двусторонний СИ ≥ 2 -й стадии по Kellgren или односторонний СИ 3–4-й стадии по Kellgren), ему выставлялся диагноз нерентгенологического аксиального спондилоартрита (нр-аксСпА) [10].

Среди включенных в 1-ю группу пациентов 84 были мужского пола (соотношение м: ж составило 2:1). Средний возраст больных составил $31,4 \pm 9,1$ года, средний возраст начала заболевания — $24,6 \pm 4,4$ года, медиана длительности заболевания к моменту обследования — 96 [12–444] месяцев, длительность клинических симптомов коксита — 5 [0,3; 10] лет. HLA-B27-антиген имелся у подавляющего числа больных (94%). Активность заболевания при ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score — С-реактивный белок) = 4,2 и BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) = 5,6 была высокой; значение индекса BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) составило $3,4 \pm 2,1$ балла. К началу исследования, по данным обзорной рентгенографии костей таза, двусторонний сакроилиит 2-й стадии по Kellgren имели 44 больных, 3-й стадии — 51 больной, 4-й стадии (анкилоз) — 30 больных.

В группу 2 включены 175 больных с ранним аксСпА из когорты KoPCArс давностью воспалительной боли в спине (ВБС) до 5 лет, возникшей у больных в возрасте ≤ 45 лет. Критериям AC (модифицированные Нью-Йоркские критерии 1984 г.) соответствовали 99 (61%), а нр-аксСпА — 69 (39%) пациентов. Средний возраст больных составил $28,2 \pm 5,7$ года, медиана длительности заболевания к моменту обследования — 23,8 [1–60] мес. HLA-B27-антиген имелся у подавляющего большинства (94%) пациентов. В среднем активность заболевания по BASDAI была умеренной, по индексу ASDAS-СРБ — высокой.

Из 300 пациентов с аксСпА в анализ включены 77 пациентов (23 женщины и 54 мужчины), наблюдавшихся в течение 2 лет и соответствующих критериям аксСпА (ASAS (The Assessment of SpondyloArthritis international Society), 2009) и имевших при включении в исследование клинические и/или инструментальные признаки коксита. Среди них AC согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984) выявлен у 66 (86%) пациентов, а у остальных диагностировали нр-аксСпА. На каждого больного заполняли специальную тематическую карту (демографические данные,

анамнез заболевания, оценка клинических проявлений СпА, включая поражения аксиального скелета, периферических суставов, энтезисов, глаз, кожи и кишечника). У всех пациентов определяли высокочувствительным методом уровень С-реактивного белка (СРБ), и методом Вестергена — скорость оседания эритроцитов (СОЭ), а также 1 раз в 6 месяцев выполняли УЗИ и МРТ ТБС по общепринятой методике [11]. Оценку активности заболевания и функционального статуса проводили согласно международным и отечественным рекомендациям [12, 13].

Динамика показателей активности заболевания и функционального состояния пациентов и отдельных клинических проявлений представлена в таблице 1.

Диагноз коксита устанавливали на основании следующих клинических признаков: боль в области ТБС в покое, при активных и пассивных движениях и/или ограничение движений в ТБС. Для оценки выраженности боли в каждом ТБС использовали числовую рейтинговую шкалу (ЧРШ; 0–10), при этом учитывалась любая интенсивность боли, в том числе минимальная (ЧРШ ≥ 1). Всех пациентов осматривали с целью исключения энтезита в области ТБС (большие вертелы, седалищные бугры, передне-верхние и передненижние ости подвздошных костей).

УЗИ ТБС проводили на аппарате MyLabTwice (ESAOTE, Италия; датчик с частотой 13 МГц). Наличие выпота в полости сустава считали соответствующим кокситу при расстоянии между сигналами от капсулы сустава до внутренней части шейки бедренной кости (ШКР) > 7 мм [2].

Рентгенографию костей таза проводили в соответствии с ранее опубликованными рекомендациями [6]. Все рентгенограммы ТБС оценивали независимо друг от друга два эксперта — ревматолог и рентгенолог. Для определения рентгенологической тяжести поражения ТБС использовали индекс BASRI-Hip (Bath Ankylosing Spondylitis Roentgenologic Index — Hip) [6]. Для оценки прогрессирования поражения ТБС нами ранее был разработан показатель [14] — суммарная стадия рентгенологического коксита (сскР), которая рассчитывалась исходно и каждые 12 месяцев наблюдения путем определения суммы стадий коксита по индексу BASRI-Hip в левом и правом ТБС [14]. В свою очередь для расчета скорости прогрессирования рентгенологических изменений ТБС за год применялась следующая формула:

$$\text{Ск-прК} = (\text{сскР}^2 - \text{сскР}^1) / \text{Период наблюдения (годы)},$$

где: Ск-прК — скорость прогрессирования рентгенологического коксита; сскР¹ — исходное значение сскР; сскР² — значение сскР в динамике периода наблюдения.

Пациентам с УЗИ- и/или рентгенологическими и/или клиническими признаками коксита проводили МРТ ТБС в коронарных и аксиальных проекциях в режимах T1 и STIR. Учитывая отсутствие общепринятых методов оценки данных МРТ ТБС, в настоящей работе за активные воспалительные изменения в ТБС принимали остейт головки бедренной кости и/или вертлужной впадины или наличие синовита. Все томограммы также анализировались двумя независимыми экспертами — рентгенологом и ревматологом. При несовпадении оценки в окончательный анализ включали их консолидированное мнение.

Таким образом, за коксит принимали: при физикальном осмотре — боль при движении и/или ограничение движений в суставе (внутренней и/или наружной ротации);

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов исходно и через 2 года после начала наблюдения

Параметры	n=77, исходно	n=77, через 2 года	p
BASDAI, Me [25-й; 75-й перцентили]	4,5 [3,2; 5,9]	2,2 [1,6; 5,0]	0,004
BASFI, Me [25-й; 75-й перцентили]	2,4 [0,9; 4,8]	1,3 [0,3; 2,8]	0,006
ASDAS-СРБ, Me [25-й; 75-й перцентили]	2,8 [2,1; 4,2]	2,0 [1,0; 2,4]	0,02
СОЭ (мм/ч), Me [25-й; 75-й перцентили]	20 [8; 33]	8 [4; 16]	0,001
СРБ (мг/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	14,5 [3,4; 34,4]	5,0 [0,9; 13,6]	0,008
Периферический артрит, n	58 (75%)	30 (39%)	0,002
Боль в ТБС, n	66 (86%)	48 (62%)	0,2

Примечание: BASDAI — Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI — Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; ASDAS-СРБ — Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score — С-реактивный белок; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; ТБС — тазобедренный сустав

при УЗИ — увеличение ШКР >7 мм или наличие асимметрии $>1,5$ мм между суставами; при рентгенологическом исследовании — BASRI-hip >1 для каждого сустава; при МРТ — синовит и/или остеит, т.е. костномозговой отек (КМО) головки бедренной кости и/или вертлужной впадины. За хронические изменения принимались очаги гиперинтенсивного сигнала в режиме T1 и гипоинтенсивного сигнала в режиме STIR.

Результаты исследования

Средний возраст включенных в исследование больных составил $30,8 \pm 7,7$ года при средней длительности болезни 36 мес. Позитивными по HLA-B27 были 72 (94%) больных.

Как было показано в таблице 1, за 2 года наблюдения у больных снизилась активность заболевания: медианы значений лабораторных показателей воспаления — СОЭ и СРБ — исходно были высокими (20,0 мм/ч и 14,5 мг/л соответственно), однако спустя 2 года они составили 8,0 мм/ч и 5,0 мг/л соответственно ($p < 0,05$). Медиана индекса BASDAI также уменьшилась за 2 года активного наблюдения с 4,5 до 2,2 ($p < 0,05$). Значение индекса ASDAS-СРБ было высоким ($3,1 \pm 1,1$) в начале исследования, а через 2 года тоже снизилось до $1,94 \pm 1,0$ ($p < 0,05$), что соответствует низкой активности заболевания.

Анализ результатов физикального осмотра

Из 77 больных на момент включения клинические признаки поражения ТБС имелись у 66 (86%), а через 24 месяца — у 48 (62%). Медиана боли (ЧРШ) в ТБС составила 4 [2; 5] балла; сильная боль ($\geq 4,0$ баллов по ЧРШ) имела у 38% больных, у остальных — умеренная (ЧРШ — от 2 до 4 баллов). Корреляционный анализ выявил положительную связь между уровнем боли в ТБС и клиническими индексами воспалительной активности, такими как BASDAI ($r=0,63$) и ASDAS-СРБ ($r=0,5$), а также с функциональным статусом пациента ($r=0,62$). Такие лабораторные показатели, как СОЭ ($r=0,21$) и СРБ ($r=0,28$), слабо коррелировали с уровнем боли в ТБС.

Анализ результатов УЗИ тазобедренного сустава

Среднее значение ШКР на момент включения составляло $7,3 \pm 1,8$ мм, через 2 года — $7,1 \pm 1,9$ мм ($p > 0,005$). По данным УЗИ, у 63 (82,0%) из 77 пациентов был выявлен коксит, причем у 28 (45,0%) из них он носил двусторонний характер. По результатам корреляционного анализа ШКР статистически значимо коррелировало с СОЭ ($r=0,26$) и BASFI ($r=0,31$; $p < 0,05$), а с BASDAI ($r=0,13$), СРБ ($r=0,18$) и ASDAS-СРБ ($r=0,18$) корреляционная связь была минимальной. Через 2 года наблюдения количество пациентов с УЗИ-выявляемым кокситом уменьшилось до 45 (58%) ($p < 0,005$), причем у 25 (50%) из них он носил двухсторонний характер.

Динамика изменений в тазобедренных суставах по данным МРТ за 2 года наблюдения

Проведенный анализ МРТ-изменений ТБС у 77 пациентов с аксСпА исходно показал наличие синовита у 75 (97%), КМО — у 23 (30%), хронические изменения — у 2 (3%) пациентов. Через 2 года синовит сохранялся у 46 (60%) ($p < 0,05$), КМО — у 17 (22%) пациентов ($p > 0,005$), а число хронических изменений выросло до 29 (38%).

Таблица 2. Распределение МРТ-признаков воспаления исходно и через 2 года после начала наблюдения

Параметры	Исходно	Через 2 года
Синовит	51	18
Синовит + КМО	22	4
Хронические изменения + синовит	2	14
КМО	1	1
Синовит + КМО + хронические изменения	0	10
Хронические изменения	0	3
Отсутствие воспаления	2	25
КМО + хронические изменения	0	2

Примечание: КМО — костномозговой отек

У 25 (32%) пациентов МРТ-признаки активного воспаления были купированы, при этом только у 2 (13,3%) из них выявлено развитие хронических изменений (табл. 2).

Среди всех обследованных больных в начале исследования совпадение признаков синовита по данным УЗИ и МРТ было отмечено в 58 (75%) случаях. В 22% случаев на МРТ определялось избыточное количество жидкости, тогда как ШКР оставалось в пределах нормы, и, напротив, в 3% случаев (у 2 пациентов) синовит по данным УЗИ не нашел подтверждения на МРТ.

Оценка рентгенологического прогрессирования в ТБС в ходе 2-летнего наблюдения

Рентгенологический коксит на момент включения был выявлен у 19 (25%) пациентов, а через 2 года — у 48 (62%) (срК ≥ 3) ($p < 0,05$). Среднее значение срК исходно в исследуемой группе составило $1,6 \pm 1,7$ балла, а через 2 года увеличилось на 1,4 балла — до $3,0 \pm 1,9$ балла ($p=0,001$; рис. 1). В то же время у 33 (43%) больных прогрессирования коксита не наблюдалось, т.е. Δ срК (разность между срК² и срК¹) у них составила 0. Причем следует отметить, что среди этих больных изначально рентгенологические признаки имели 10 (30%), а в группе Δ срК $>0-9$ (20%) пациентов. В ходе 2-летнего наблюдения Δ срК у 8 (10%) пациентов увеличилась на 1 балл, у 27 (35%) — на 2 балла, у 5 (7%) — на 3 балла, у 4 (5%) — на 4 балла.

Для оценки влияния активности, функционального статуса и других клинических проявлений аксСпА на рентгенологическое прогрессирование коксита все пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия динамики срК. По представленным в таблице 3 параметрам, оценивающим активность заболевания, группы между собой не различались ($p > 0,05$), кроме уровня ШКР, который у больных с Δ срК >0 был статистически значимо выше ($p < 0,05$).

Ск-прК у 77 пациентов к моменту включения в исследование составила 0,69 балла/год, в первый год наблюдения — 0,89 балла/год, во второй год — 0,6 балла/год; в группе с Δ срК $>0-0,9$, 0,9 и 1,37 балла/год соответственно. При анализе взаимосвязи Ск-прК с основными клиническими и лабораторными показателями аксСпА выявлена отрицательная связь с длительностью заболевания ($r=-0,20$), в то время как активность болезни (BASDAI, ASDAS-СРБ, ЧРШ) так же, как и ШКР, практически не влияла на этот показатель ($r < 0,2$).

Таким образом, в наблюдаемой группе на момент включения клинические проявления коксита имелись у 86% больных, УЗИ-признаки — у 82%, МРТ-признаки — у 97%, и у 25% пациентов коксит был

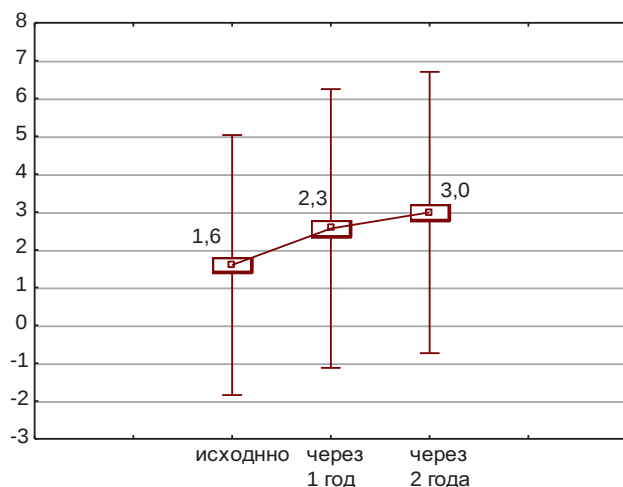


Рис. 1. Динамика ссрК в течение 2 лет наблюдения

Таблица 3. Характеристика больных аксСпА, имевших и не имевших рентгенологическое прогрессирование кокситов на момент включения в исследование, через 24 месяца наблюдения

Параметры	ΔссрК=0 (n=33)	ΔссрК>0 (n=44)	p
Пол (мужчины/женщины), n	22/11	32/12	>0,05
Длительность заболевания (мес.), Me [25-й; 75-й перцентили]	36 [19; 132]	48 [24; 84]	>0,05
Возраст (годы), Me [25-й; 75-й перцентили]	30 [26; 34]	28 [24; 34]	>0,05
BASDAI, Me [25-й; 75-й перцентили]	4,3 [3,1; 5,8]	4,7 [3,8; 6,3]	>0,05
BASFI, Me [25-й; 75-й перцентили]	3,4 [0,6; 5,6]	2,1 [1,1; 4,2]	>0,05
ASDAS-CPB, Me [25-й; 75-й перцентили]	2,6 [1,6; 3,9]	3,2 [2,3; 4,2]	>0,05
СОЭ (мм/ч), Me [25-й; 75-й перцентили]	15 [7; 30]	23,0 [12; 35]	>0,05
СРБ (мг/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	12,8 [1,8; 31,0]	17,8 [5,6; 50,3]	>0,05
Периферический артрит, n	26 (79%)	32 (73%)	>0,05
ШКР (мм), Me [25-й; 75-й перцентили]	6,8 [5,9; 7,6]	7,6 [7,2; 8,4]	<0,05*
Боль в ТБС, n (%)	28 (85%)	38 (86%)	>0,05
Синовит в ТБС по данным МРТ, n (%)	32 (97%)	43 (98%)	>0,05
КМО в ТБС по данным МРТ, n (%)	9 (27%)	15 (34%)	>0,05

Примечание: BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; ASDAS-CPB – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ШКР – шеечно-капсулярное расхождение; ТБС – тазобедренный сустав; КМО – костномозговой отек

подтвержден рентгенологически. Совпадение результатов УЗИ и МРТ выявлено в 75% случаев. За время двухлетнего наблюдения частота клинических проявлений кокситов уменьшилась до 62%, частота УЗИ-признаков – до 58%, частота МРТ-признаков – до 64%. В то же время значительно возросло число больных с рентгенологическими изменениями в ТБС, достигнув через 2 года 62%. На рисунке 2 представлено распределение признаков кокситов, диагностированных разными методами, на момент включения в исследование и через 2 года от начала наблюдения. Следует отметить, что на момент включения клинический

коксит без подтверждения каким-либо методом визуализации ни разу не встречался. Также не выявлялись только изолированные УЗИ- или рентгенологические признаки повреждения ТБС. В то же время такие случаи стали отмечаться через 2 года наблюдения.

На момент включения в исследования большинство пациентов имели признаки коксита, подтвержденные двумя или даже тремя методами диагностики. Из приведенного выше рисунка можно заметить, что на фоне двухлетнего наблюдения примерно у 18% больных купировались признаки воспаления по данным МРТ и УЗИ без рентгенологического прогрессирования. В то же время примерно у каждого восьмого больного аксСпА клинические признаки коксита стали подтверждаться только одним методом инструментального обследования (или УЗИ, или рентген, или МРТ), в то время как у 70% больных коксит сохранялся и подтверждался сразу двумя или даже всеми тремя использованными в исследовании инструментальными методами обследования.

Обсуждение

В первую очередь следует отметить, что целью данного исследования являлась оценка роли и сопоставимости результатов разных методов визуализации в эволюции коксита. Наши результаты показали, что практически всегда клинические проявления поражения ТБС у больных аксСпА подтверждаются как минимум одним из инструментальных методов обследования. В ряде случаев имеется латентное течение коксита, что уже подтверждалось нами и ранее [15].

УЗИ в рутинной практике давно применяется как скрининговый метод выявления синовита ТБС. Вероятно, полученное нами в ряде случаев несовпадение результатов УЗИ и МРТ связано с техническими различиями выявления синовита этими методами. Возможно, требуется усовершенствование методики проведения МРТ ТБС с использованием дополнительных проекций, которые были бы сопоставимы с плоскостями УЗИ.

Результаты настоящего исследования показывают, что воспалительные изменения у больных аксСпА можно выявить на МРТ до появления клинических признаков патологии ТБС (боль) и до развития структурных изменений, видимых на рентгенограммах. У большинства наших пациентов (97%) на момент включения имелись МРТ-признаки синовита и его сочетание с остеитом. Ранее А. Г. Бочкова и соавт. [16] высказали предположение о том, что только наличие остеита может приводить к рентгенологическому прогрессированию коксита, однако по результатам нашего исследования влияние КМО не доказано, что требует дальнейшего изучения. Вероятно, рентгенологическое прогрессирование коксита зависит от нескольких факторов, и при их сочетании он протекает значительно быстрее.

В связи с этим необходимы дальнейшие исследования с целью уточнения факторов, влияющих на рентгенологическое прогрессирование коксита.

В результате нашего исследования показано, что используемые для диагностики коксита инструментальные методы не равнозначны в оценке поражения ТБС. Для решения вопроса о том, какой из них более эффективен для скрининга и прогноза течения коксита, требуются дальнейшие проспективные исследования.

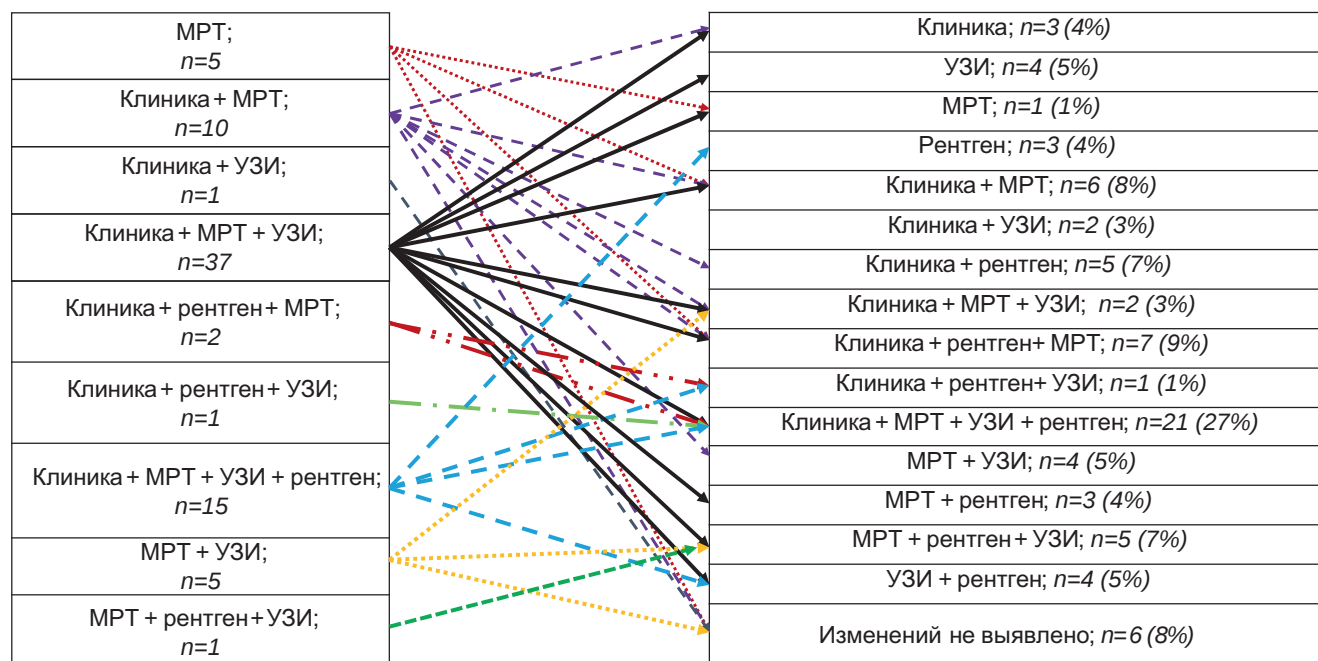


Рис. 2. Распределение признаков коксита по данным разных методов исследования

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и дизайна исследования

и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

Исследование выполнено в рамках поисковой темы «Технология раннего выявления потенциально инвалидизирующих поражений тазобедренного сустава при аксиальном спондилоартрите».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Волнухин ЕВ, Галушко ЕА, Бочкова АГ, Смирнов АВ, Эрдеc ШФ. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (часть 1). *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(2):44-49. [Volnukhin EV, Galushko EA, Bochkova AG, Smirnov AV, Erdes SF. Clinical diversity of ankylosing spondylitis in the real practice of a rheumatologist in Russia (Part 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):44-49 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1272
- Подряднова МВ, Балабанова РМ, Урумова ММ, Эрдеc Ш.Ф. Коксит при анкилозирующем спондилите: сопоставление клинических проявлений с данными ультразвукового исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(4):417-422. [Podryadnova MV, Balabanova RM, Urumova MM, Erdes SF. Coxitis in ankylosing spondylitis: Comparison of clinical manifestations with ultrasound study data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):417-422 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-417-422
- Агафонова ЕМ, Дубинина ТВ, Румянцева ДГ, Дёмина АБ, Смирнов АВ, Эрдеc Ш. Коксит при раннем аксиальном спондилоартрите. *Современная ревматология*. 2019;13(4):41-47. [Agafonova EM, Dubinina TV, Rumyantseva DG, Demina AB, Smirnov AV, Erdes S. Coxitis in early axial spondyloarthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):41-47 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-41-47
- Агафонова ЕМ, Дубинина ТВ, Эрдеc ШФ. Диагностика и лечение коксита у пациентов с анкилозирующим спондилитом. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(4):500-505. [Agafonova EM, Dubinina TV, Erdes SF. Diagnosis and treatment of coxitis in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):500-505 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-500-505
- Carette S, Graham D, Little H, Rubenstein J, Rosen P. The natural disease course of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1983;26(2):186-190. doi: 10.1002/art.1780260210
- Смирнов АВ, Эрдеc ШФ. Оптимизация рентгенодиагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике — значимость обзорного снимка таза. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(2):175-181. [Smirnov AV, Erdes ShF. Optimization of X-ray diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice: Importance of a plain X-ray film of the pelvis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):175-181 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-175-181
- Vander Cruyssen B, Mucoz-Gomariz E, Font P, Mulero J, de Vlam K, Boonen A, et al.; ASPECT-REGISPONSER-RESPONDIA working group. Hip involvement in ankylosing spondylitis: Epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(1):73-81. doi: 10.1093/rheumatology/kep174
- Nystad TW, Furnes O, Havelin LI, Skredderstuen AK, Lie SA, Fevang BT. Hip replacement surgery in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1194-1197. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203963
- Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Critères de classification des spondylarthropathies [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1990;57(2):85-89.

10. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: A guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(Suppl 2):ii1-ii44. doi: 10.1136/ard.2008.104018
11. Дубинина ТВ, Дёмина АБ, Смирнов АВ, Эрдес ШФ. Диагностика коксита при анкилозирующем спондилите. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):624-631. [Dubinina TV, Dyomina AB, Smirnov AV, Erdes ShF. Diagnosis of coxitis in ankylosing spondylosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):624-631 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-624-631
12. Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Годзенко АА, Лапшина СА, Ребров АП, Румянцева ОА, и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):344-350. [Dubinina TV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, Lapshina SA, Rebrov AP, Rumyantseva OA, et al. Guidelines for the assessment of disease activity and functional status in patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):344-350 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-344-350
13. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2286-2291.
14. Агафонова ЕМ, Эрдес Ш, Дубинина ТВ, Румянцева ДГ, Смирнов АВ. Оценка прогрессирования коксита при раннем аксиальном спондилоартрите. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):160-164. [Agafonova EM, Erdes S, Dubinina TV, Rumyantseva DG, Smirnov AV. Assessment of coxitis progression in early axial spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):160-164 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-160-164
15. Агафонова ЕМ, Дубинина ТВ, Дёмина АБ, Смирнов АВ, Эрдес ШФ. Особенности инструментальной диагностики коксита при анкилозирующем спондилите в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(6):716-721. [Agafonova EM, Dubinina TV, Demina AB, Smirnov AV, Erdes SF. Instrumental diagnosis of coxitis in ankylosing spondylitis in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):716-721 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-716-721
16. Бочкова АГ, Левшакова АВ, Тюхова ЕЮ, Румянцева ОА, Смирнова АВ, Пушкова ОВ, и др. Возможности магнито-резонансной томографии в ранней диагностике коксита у больных спондилоартритами. *Научно-практическая ревматология*. 2012;54(5):56-63. [Bochkova AG, Levshakova AV, Tyukhova EYu, Rumyantseva OA, Smirnov AV, Pushkova OV, et al. Magnetic-resonance imaging for early diagnosis of coxitis in patients with spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(5):56-63 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1183

Агафонова Е.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2246-686X>

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

Сравнительная характеристика нелеченного раннего ревматоидного артрита у больных с ранним и поздним началом, по данным Общероссийского регистра больных артритом «ОРЕЛ»

А.М. Сатыбалдыев¹, Н.В. Демидова¹, Г.И. Грднева¹, Н.Ю. Никишина¹, Е.В. Герасимова¹, К.А. Касумова¹, А.С. Мисюк¹, О.А. Румянцева¹, Е.А. Стребкова¹, В.Н. Сороцкая², Н.В. Чичасова^{1,3}, Е.Л. Насонов^{1,4}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет» 300012, Российская Федерация, Тула, пр. Ленина, 92
³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1
⁴ ФГАОУ 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
²Tula State University 300012, Russian Federation, Tula, Lenina avenue, 92
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

Вопрос об особенностях течения ревматоидного артрита (РА) в разные возрастные периоды ставился в литературе неоднократно, и ответ на него зависел от периода развития ревматологии и не был однозначным. Также (хотя и реже) изучались возрастные особенности начальных этапов развития заболевания. В то же время вопросы возрастных особенностей еще не леченного раннего РА в изучаемой авторами литературе ранее представлены не были. В статье приводится краткий обзор проблемы и обсуждаются собственные данные.

Цель настоящего исследования — сравнительное изучение раннего ревматоидного артрита с ранним (18–49 лет) и поздним (50 лет и старше) началом заболевания у пациентов, не получавших базисных противовоспалительных препаратов.

Материал и методы. Анализировались данные обследования 292 больных РА с длительностью заболевания от 1 до 12 месяцев, включенных в Общероссийский регистр больных артритом «ОРЕЛ» в период с 01 января 2012 г. по 31 декабря 2018 г. Все больные не получали ранее базисных противовоспалительных препараты (синтетические и генно-инженерные биологические) и системную терапию глюкокортикоидами.

У 141 пациента заболевание началось в более молодом возрасте (18–49 лет) — 1-я группа, у 151 пациента — в более старшем (50 лет и старше) — 2-я группа. Активность заболевания оценивалась по индексу DAS-28, рентгенологическая стадия — по модифицированной классификации Штейнброекера, функциональные нарушения — в соответствии с функциональным классом, ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду и другие лабораторные показатели — в соответствии с требованиями действующей отечественной классификации РА.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что для заболевания, начавшегося в старшем возрасте, характерны более выраженные воспалительные и деструктивные изменения суставов, а также функциональные нарушения, чем для РА, начавшегося в молодом возрасте.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит, нелеченный ревматоидный артрит, эрозивный артрит

Для цитирования: Сатыбалдыев АМ, Демидова НВ, Грднева ГИ, Никишина НЮ, Герасимова ЕВ, Касумова КА, Мисюк АС, Румянцева ОА, Стребкова ЕА, Сороцкая ВН, Чичасова НВ, Насонов ЕЛ.

Сравнительная характеристика нелеченного раннего ревматоидного артрита у больных с ранним и поздним началом, по данным Общероссийского регистра больных артритом «ОРЕЛ». *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):45–51.

COMPARATIVE CLINICAL CHARACTERISTICS OF UNTREATED EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS IN PATIENTS WITH EARLY AND LATE ONSET ACCORDING TO THE ALL-RUSSIAN REGISTER OF PATIENTS WITH ARTHRITIS “OREL”

Azamat M. Satybaldyev¹, Natalia V. Demidova¹, Galina I. Gridneva¹, Nina Yu. Nikishina¹, Elena V. Gerasimova¹, Kamalya A. Kasumova¹, Anna S. Misiyuk¹, Oxana A. Rumyantseva¹, Ekaterina A. Strebkova¹, Valentina N. Sorotskaya², Natalia V. Chichasova^{1,3}, Evgeny L. Nasonov^{1,4}

The question about the peculiarities of the course of rheumatoid arthritis in different age periods was raised in the literature repeatedly and the answer depended on the period of development of rheumatology and was not unambiguous. The course of age-specific features of the initial stages of disease development has also been studied (although less frequently). At the same time, the issues of age-related features of as yet untreated early rheumatoid arthritis have not been previously presented in the literature studied by the authors. This article gives a brief overview of the problem and discusses the findings.

The aim of the present study was the comparative study of the characteristics of untreated early rheumatoid arthritis with early (18–49 years) and late (50 years and older) onset.

The material was represented by 292 patients with rheumatoid arthritis with disease duration from 1 to 12 months from the disease onset, entered into the All-Russian Register of Patients with Inflammatory Arthritis “OREL” in the period from January 01, 2012 to December 31, 2018 with the results of examination at the time of the first examination. All patients were naïve to treatment with basal (synthetic, biological or other targeted) drugs and systemic glucocorticoid therapy. In 141 patients, the disease started at a younger age, group 1 (18–49 years), and in 151, at an older age (50 years or older), group 2.

Methods. Disease activity (according to DAS-28 index), radiological stage — (according to Steinbroker, modified), functional disorders — according to functional class, immunological characteristic and additional immunological characteristic (rheumatoid factor, cyclic citrullinated peptide antibodies) and other parameters were estimated in accordance to requirements of current national rheumatoid arthritis classification.

I.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: Сатыбалдыев
Азамат Махмудович,
azamatsat@yandex.ru
Contacts: Azamat
Satybaldyev, **azamatsat@**
yandex.ru

Поступила 20.09.2020
Принята 21.12.2021

The results of the study indicate that the disease in older age is characterized by more pronounced inflammatory, destructive changes in relation to the joint apparatus and functional disorders than the onset of rheumatoid arthritis at a young age.

Key words: early rheumatoid arthritis, untreated rheumatoid arthritis, erosive arthritis, register “OREL”

For citation: Satybaldyev AM, Demidova NV, Gridneva GI, Nikishina NYu, Gerasimova EV, Kasumova KA, Misiyuk AS, Rumyantseva OA, Strebkova EA, Sorotskaya VN, Chichasova NV, Nasonov EL. Comparative clinical characteristics of untreated early rheumatoid arthritis in patients with early and late onset according to the All-Russian Register of Patients with Arthritis “OREL”. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(1):45–51 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-45-51

Введение

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое воспалительное заболевание, распространенное во всех этнических популяциях и во всех возрастных периодах, поражающее в среднем около 1% взрослого населения. В гериатрической популяции распространенность РА составляет приблизительно 2% [1]. Для него характерны прогрессирующее деструктивное повреждение суставов, развитие функциональной недостаточности, ухудшение качества жизни и повышенный риск сопутствующей патологии, что при отсутствии лечения может привести к преждевременной смерти [2–6].

При раннем РА (pРА) существует только небольшой критический для диагностики и лечения промежуток времени, когда имеется возможность изменить естественное течение заболевания, — так называемое «окно возможностей». Именно при раннем и интенсивном лечении повышается вероятность ремиссии [7]. Наряду с наличием различных аутоантител, в частности антител к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП) и ревматоидного фактора (РФ), неблагоприятный прогноз течения РА [8] ассоциируется с возрастом, в котором заболевание началось. С поздним началом РА ассоциируется более высокий риск развития его агрессивных форм, а также внесуставных проявлений, включая интерстициальную болезнь легких [9, 10]. Проведенное в Испании исследование генетической предрасположенности показало, что она различается при раннем и позднем дебюте РА. Если для РА с ранним дебютом, эрозиями и внесуставными изменениями характерна связь с DRB1/04 [11], то для позднего дебюта РА — ассоциация с HLA DRB1/01 [12], а у пациентов с поздним дебютом серонегативного РА и с ревматической полимиалгией была повышена частота DRB1–13/14 [13].

Особенности патогенеза позднего дебюта РА могут быть обусловлены естественным старением иммунной и гормональной систем организма в гериатрической популяции. При старении (физиологическом процессе) происходит снижение пролиферации Т-клеток, синтеза антител после вакцинации и повышение уровня провоспалительных цитокинов [14]. Старение иммунной системы сопровождается изменением фенотипа Т-клеток, снижением

специфического иммунного ответа, развитием дефектов апоптоза, цитокинового дисбаланса и недостаточности презентации антигена.

С возрастом происходит снижение защитного иммунного ответа при усилении реагирования на аутоантигены [15]. К этому добавляются нарушения аутоотолерантности. В связи со старением тимуса изменяются состав Т-клеток, синтез цитокинов, а также ответ на вакцинацию [15]. Повышенная секреция интерлейкина (ИЛ) у больных РА с поздним дебютом может быть связана с синтезом дегидроэпиандростерона и андростендиона, острое начало и усиление острой фазы ответа может быть обусловлено повышенным уровнем ИЛ-6 [16]. L. Punzi и соавт. [17] при РА с поздним дебютом обнаружили более высокий уровень ИЛ-6 в синовиальной жидкости, чем у пациентов с дебютом РА в молодом возрасте, при этом никаких различий по концентрации ИЛ-1 и ИЛ-8 выявлено не было.

Тяжесть характерной для пожилого возраста сопутствующей патологии, а также наличие осложнений влияют на эффективность фармакологического лечения [18–22]. В рандомизированные контролируемые исследования и проспективные когорты в основном включаются пациенты с одним заболеванием, не имеющие тяжелой коморбидной патологии [23]. Разработка новых методов лечения, новой целевой стратегии позволяет уменьшить летальность и улучшить функциональный статус больных [24]. Стратегия предусматривает одинаковые подходы к ранней активной терапии пациентов с дебютом РА как в молодом возрасте, так и в старших возрастных группах. В то же время особенности фармакокинетики и фармакодинамики препаратов в старшем взрослом, пожилом и старом возрастном периодах наряду с усугублением коморбидности и необходимостью приема большого количества медикаментов отличают таких больных от пациентов более молодого возраста [25]. Согласно базе данных регистра CORONA, метотрексат (МТ) чаще использовался у пожилых пациентов, а более высокие дозы назначались молодым; пациентов с поздним дебютом РА, получающих несколько синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП)

или генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), среди пожилых было меньше, чем среди больных с ранним дебютом. Неблагоприятные реакции (НР), обусловленные МТ, чаще встречались у молодых пациентов. Комбинация синтетических БПВП с ГИБП и глюкокортикоидами (ГК) у пожилых использовалась реже, чем у молодых. В то же время ретроспективный анализ прекращения лечения ГИБП, проведенный по медицинской документации у всех пациентов с достоверным диагнозом РА в клинике Мейо (США), продемонстрировал отсутствие различий в группах младше 65 лет и старше 65 лет [26].

Обзор результатов исследований эффективности и безопасности лечения ингибиторами ИЛ у пожилых и более молодых пациентов с артритами показал их сопоставимость [27].

Судя по представленным литературным данным, в патогенезе РА в разных возрастных группах могут быть задействованы различные иммунные регуляторные механизмы. Поэтому возраст начала заболевания определяет тяжесть болезни и выбор метода лечения, что следует учитывать при определении тактики ведения больных старшего возраста в клинической практике, а при назначении ГИБП следует принять во внимание сопоставимость эффективности, безопасности и частоты отмен этих медикаментов у молодых и пожилых пациентов.

При изучении литературы мы не встретили работ, в которых сравнивались проявления нелеченного рРА с началом в молодом и старшем возрасте, что повышает актуальность настоящего исследования.

Целью исследования явилось сравнительное изучение нелеченного раннего ревматоидного артрита с ранним и поздним началом в дебюте заболевания еще до назначения базисных противовоспалительных препаратов.

Материал и методы

Из Общероссийского регистра больных артритом «ОРЕЛ» было отобрано 292 больных рРА, соответствующих классификационным критериям РА Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism) 2010 года, с продолжительностью болезни 1–12 месяцев от первых клинических симптомов, не принимавших до включения в регистр БПВП и ГК. Среди них было 65 мужчин и 227 женщин; средний возраст составлял $53,57 \pm 16,08$ года, медиана возраста – 56 [41,00; 65,75] лет. У 141 больного заболевание началось в возрасте 18–49 лет (1-я группа: 25 мужчин и 116 женщин; средний возраст $39,27 \pm 7,97$ года, медиана возраста – 40 [33,8; 45,77] лет). У 151 больного дебют РА отмечался в возрасте 50 лет и старше (2-я группа: 41 мужчина и 110 женщин; средний возраст – $66,05 \pm 7,34$ года, медиана возраста – 65 [60,27; 70,38] лет).

Активность заболевания по индексу DAS-28, рентгенологическая стадия по модифицированной классификации Штейнброекера, функциональный класс (ФК), ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду и другие лабораторные параметры оценивались в соответствии с требованиями действующей отечественной классификации РА [28].

Статистическая обработка была выполнена с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). При этом определялись средние значения показателей (М) и стандартное отклонение (SD). Если распределение

отличалось от нормального, рассчитывали медиану (Ме) [25-й; 75-й перцентили]. Изменения частот, оформленных в таблицы сопряженности для несвязанных групп, анализировались с помощью критерия χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Молодые пациенты с РА обращались за медицинской помощью позже, чем пожилые. В первые 3 месяца, через 4–6 месяцев и через 7–12 месяцев от возникновения первых клинических проявлений РА к ревматологу обращались соответственно 30%, 28% и 42% больных 1-й группы, 48%, 30% и 22% пациентов 2-й группы (по этим показателям отмечались статистически значимые различия в первые 3 месяца и через 7–12 месяцев ($p < 0,01$ и $p < 0,01$ соответственно)).

Во 2-й группе доля мужчин была несколько выше, чем в 1-й (18% и 27% соответственно), и прослеживалась тенденция к выравниванию соотношения числа мужчин и женщин (1:4,6 и 1:2,7 соответственно). Однако эти различия не достигали статистической значимости.

Характеристика больных при включении в регистр представлена в таблице 1.

Такие симптомы, как боль, припухлость суставов, вовлечение суставов кистей, лучезапястных и голеностопных суставов, у больных 2-й группы регистрировались более часто, однако это различие не было статистически значимым

Таблица 1. Клиническая характеристика больных, n (%)

Показатель	1-я группа (n=141)	2-я группа (n=151)	p
Симптомы			
– боль в суставах	119 (84)	151 (100)	>0,05
– припухлость	130 (92)	146 (97)	>0,05
– ограничение подвижности	69 (49)	139 (92)	<0,001
– утренняя скованность > 30 мин	83 (59)	124 (82)	<0,001
Пораженные суставы			
– кистей	92 (65)	115 (76)	>0,05
– лучезапястные	73 (52)	98 (65)	>0,05
– коленные	42 (36)	80 (53)	<0,016
– плечевые	27 (19)	67 (44)	<0,001
– голеностопные	27 (19)	42 (28)	>0,05
– локтевые	24 (17)	50 (33)	<0,009
Ревматоидные узелки	3 (2)	15 (10)	<0,018
Степень активности			
– ремиссия	10 (7)	0	<0,008
– минимальная	7 (5)	0	<0,024
– умеренная	75 (53)	52 (34)	<0,007
– высокая	49 (35)	99 (66)	<0,001
ФК			
– I	54 (38)	0	<0,001
– II	63 (45)	22 (15)	<0,001
– III	21 (15)	103 (68)	<0,001
– IV	3 (2)	26 (17)	<0,001
РФ+	102 (72)	108 (72)	>0,05
АЦЦП+	125 (89)	118 (78)	<0,037

Примечание: ФК – функциональный класс; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; полужирным шрифтом выделены числовые значения, которые статистически значимо превышают соответствующие значения в 1-й или 2-й группе

Таблица 2. Зависимость рентгенологических изменений от возраста начала и длительности болезни, p (%)

Группа	Длительность РА	Рентгенологическая стадия РА		p
		I-IIa	IIb, III, IV	
1-я группа ($n=141$)	<3 месяцев	34 (79)	9 (21)	<0,001
	4–6 месяцев	26 (67)	13 (33)	<0,001
	7–12 месяцев	40 (68)	19 (32)	<0,001
	всего	100 (71)	41 (29)	<0,001
2-я группа ($n=151$)	<3 месяцев	40 (55)	33 (45)	>0,05
	4–6 месяцев	23 (51)	22 (49)	>0,05
	7–12 месяцев	10 (30)	23 (70)	<0,001
	всего	73 (48)	78 (52)	>0,05
1-я группа + 2-я группа ($n=292$)	<3 месяцев	74 (64)	42 (36)	<0,001
	4–6 месяцев	49 (58)	35 (42)	<0,024
	7–12 месяцев	50 (54)	42 (46)	>0,05
	всего	173 (59)	119 (41)	<0,011

Примечание: РА – ревматоидный артрит; полужирным шрифтом выделены числовые значения, которые статистически значимо превышают соответствующие значения в 1-й или 2-й группе

Таблица 3. Связь иммунологических нарушений и рентгенологических изменений у больных 1-й и 2-й групп, %

Группа (n)	Показатели	Выраженность рентгенологических изменений		
		Неэрозивный РА	Эрозивный РА	
			всего эрозивный РА: IIb, III и IV стадии	в том числе III и IV стадии
1-я группа ($n=141$)	РФ+	80*	77	75**
	АЦЦП+	92**	80**	75**
	РФ+/АЦЦП+	66	34	
	РФ+/АЦЦП–	20	80	
	РФ–АЦЦП+	20	80	
	РФ–АЦЦП–	50	50	
2-я группа ($n=151$)	РФ+	67	75	100
	АЦЦП+	78	90	100
	РФ+/АЦЦП+	30	70	
	РФ+/АЦЦП–	20	80	
	РФ–АЦЦП+	22	78	
	РФ–АЦЦП–	58	42	

Примечание: РА – ревматоидный артрит; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$

Таблица 4. Связь функциональных нарушений по HAQ с активностью РА по DAS-28

Воспалительная активность (степень)	n	HAQ		p	Me [25-й; 75-й перцентили]	мин. – макс.
		M±SD				
1-я группа						
– ремиссия	–	–	–	–	–	–
– минимальная	–	–	–	–	–	–
– умеренная	25	0,89±0,59	<0,05	0,81 [0,67; 1,14]	0–2	
– высокая	24	1,37±0,73		1,25 [1,09; 1,67]	0,625–3,0	
2-я группа						
– ремиссия	–	–	–	–	–	–
– минимальная	–	–	–	–	–	–
– умеренная	54	0,90±0,51	<0,05	1,0 [0,75; 1,375]	0–2	
– высокая	76	1,59±0,64		1,88 [1,45; 1,94]	0–3	

Примечание: HAQ – Health Assessment Questionnaire; M – средние значения показателей; SD – стандартное отклонение

($p>0,05$). Ограничение подвижности суставов, утренняя скованность, вовлечение коленных, плечевых и локтевых суставов были статистически значимо более частыми у больных 2-й группы. Соотношение частоты вовлечения отдельных суставов было одинаковым в обеих группах, но тенденция к генерализации суставной патологии статистически значимо более выражена у больных 2-й группы. Следует отметить, что поражение плечевых и локтевых суставов во 2-й группе выявлялось в 2 раза чаще, чем в 1-й.

В обеих группах чаще наблюдалась высокая и умеренная активность (в 1-й – у абсолютного большинства, во 2-й – у всех больных). При этом во 2-й группе почти в 2 раза чаще выявлялась высокая активность (у 2/3 больных; $p<0,001$), а в 1-й группе – умеренная ($p<0,007$). Ремиссия и низкая активность по DAS-28 выявлялись только у больных 1-й группы (в 12% случаев). Во 2-й группе чаще, чем в 1-й, выявлялись ревматоидные узелки (РУ) ($p<0,018$).

Функциональные нарушения в 1-й группе более чем у 1/3 больных не были обнаружены, а во 2-й группе – выявлялись у всех больных ($p<0,001$), при этом более тяжелая функциональная недостаточность (ФКЗ и ФК4) во 2-й группе отмечалась в 85% случаев, тогда как в 1-й группе – в 17% ($p<0,001$).

Частота выявления РФ в обеих группах была одинаковой, а позитивность по АЦЦП чаще встречалась в 1-й группе ($p<0,037$). Рентгенологические изменения у больных 1-й и 2-й групп представлены в таблице 2.

Эрозивные изменения суставов во 2-й группе встречались почти в 2 раза чаще, чем в 1-й ($p<0,05$), при этом в подгруппе с очень ранней клинической стадией (1–3 мес. от начала заболевания) их частота более чем вдвое превышала соответствующий показатель в 1-й группе ($p<0,05$). Кроме того, у больных 2-й группы отмечается нарастание частоты эрозивных изменений с увеличением длительности болезни ($p<0,05$). В 1-й группе такая зависимость не прослеживалась, хотя в ней было больше больных с более продолжительным РА, а во 2-й группе было больше больных с небольшой длительностью заболевания.

Поскольку прогноз РА связан с наличием иммунологических нарушений, нами изучена частота выявления РФ и АЦЦП у больных в зависимости от выраженности рентгенологических признаков деструкции.

У больных 1-й группы максимальная частота повышенных концентраций РФ и АЦЦП выявляется уже при самых ранних рентгенологических стадиях, не увеличиваясь при более продвинутых стадиях (табл. 3). У больных 2-й группы, напротив, отмечается нарастание частоты их выявления с увеличением структурных изменений суставов.

Таблица 3 иллюстрирует более низкую частоту эрозивных изменений в суставах у больных 1-й группы при одномоментном наличии РФ и АЦЦП, а также ее увеличение при позитивности по одному из этих показателей и отрицательном значении другого. При отрицательных значениях РФ и АЦЦП частота выявления эрозивных изменений снижается. У больных 2-й группы отмечается одинаково высокая частота эрозивного артрита как при одномоментном наличии РФ и АЦЦП, так и при положительном значении одного из этих показателей. При этом у больных с отрицательными значениями обоих показателей частота эрозивных изменений в суставах снижается почти вдвое.

Как в 1-й, так и во 2-й группе при высокой воспалительной активности функциональные нарушения были более выражены, чем при умеренной. Значения HAQ (Health Assessment Questionnaire) в 1-й и 2-й группах существенно не различались (табл. 4).

Обсуждение

Ранее большинство исследований больных старшей возрастной группы проводились без указания на возраст начала заболевания: В случае прицельного изучения пациентов с РА, заболевших в разные (или только в старшие) возрастные периоды, редко проводятся исследования рРА [29], а в опубликованных работах, посвященных раннему РА, не сравнивались пациенты с началом в молодом и более старшем возрасте. Начало заболевания и его естественное течение от первых симптомов до регистрации в регистре «ОРЕЛ» в различные возрастные периоды, как показало наше исследование, имеют специфические клинические и биологические характеристики.

Настоящее сравнительное исследование охватило 292 больных с рРА, не получавших синтетические БПВП и ГИБП и/или ГК (при включении в Общероссийский регистр больных артритом «ОРЕЛ»). У 141 больного заболевание началось в молодом возрасте (18–49 лет), у 151 больного — в старшем (50 лет и старше).

Данное исследование подтверждает опубликованные ранее данные о тенденции к выравниванию соотношения полов у заболевших РА в старшем и пожилом возрасте [30–32].

Представленные данные косвенно позволяют судить о более выраженной клинической картине с более отягощенным общим состоянием больных во 2-й группе (это послужило основанием их обращения к ревматологу в более ранние сроки: большинство из них включались в регистр «ОРЕЛ» уже через 1–3 месяца после появления начальных симптомов заболевания), чем у больных 1-й группы, которые чаще включались в регистр через 7–12 месяцев после начала болезни.

Это находит подтверждение в клинической характеристике больных (см. табл. 1). Так, во 2-й группе прослеживалась склонность к генерализации полиартрита, высокой воспалительной активности (по DAS-28), выраженной функциональной недостаточности (ФК3 и ФК4 отмечались в 85% случаев). Пациенты 1-й группы имели меньшее число пораженных суставов, для них была характерна умеренная воспалительная активность, более чем у 1/3 из них функциональные нарушения не выявлены, а ФК3 и ФК4 встречались только в 17% случаев. Эти данные подтверждаются и в публикациях других авторов [30, 32–37]. Существует гипотеза о характерном и неспецифичном влиянии возраста на воспаление, которая поддерживается ассоциацией увеличения частоты признаков воспаления, выявляемых у пожилых людей при магнитно-резонансной томографии и связанных с иммуноинтенсивным старением — иммуносенесценцией [38].

Частое поражение плечевых суставов у больных 2-й группы в случаях серонегативного по РФ и АЦЦП дебюта РА создает большие затруднения при проведении дифференциальной диагностики с ревматической полимиалгией и микрокристаллическим артритом [29].

Наиболее близкие нашему исследованию результаты получены канадской группой изучения раннего артрита САТСН. Сравнивая больных рРА с началом в пожилом и молодом возрасте, эти авторы отмечают, что в старшей группе было меньшее количество женщин, реже встречалась позитивность по РФ и АЦЦП, пациенты

имели более короткую продолжительность симптомов заболевания, большее количество эрозий при первом посещении, более высокие значения DAS-28 и HAQ в начале исследования [39]. Меньшая выраженность эрозивных изменений суставов у больных 1-й группы, серопозитивных по РФ и АЦЦП, может быть связана с более ранним периодом от начала заболевания, более ранней реализацией имеющихся предрасполагающих к развитию заболевания факторов и большей устойчивостью костной ткани к повреждению у людей более молодого возраста.

Обращает на себя внимание более низкая исходная частота повышенных концентраций РФ и АЦЦП у больных 2-й группы (см. табл. 3), хотя популяционная частота РФ у пожилых лиц выше, чем в общей популяции. Снижение частоты выявления РФ в пожилом возрасте по сравнению с более молодыми группами больных РА отмечали и другие авторы [40–42]. Они считают, что это может быть обусловлено несколькими причинами: 1) среди пожилых людей выявляются только более тяжелые пациенты с рРА; 2) продолжительность заболевания у них меньше, поэтому частота выявления РФ у них ниже, но позднее она может нарастать (так как концентрация РФ может увеличиваться по мере увеличения продолжительности заболевания) [43]; 3) возможно, неправильно классифицированы другие заболевания (зависит от стандартизированных опросников); 4) у пожилых людей эпидемиология РА имеет свои отличия; 5) значения индекса HAQ выше в нормальной популяции людей старшего возраста при нормальном старении, поэтому более высокие значения HAQ у пожилых больных РА могут быть обусловлены не только РА [40–42].

В последующем представленная в настоящей статье характеристика нелеченного РА изменяется в зависимости от различных факторов: наличия коморбидности, переносимости и дозы БПВП, выбора ГИБП и их доступности и т.д. При этом сохраняются менее выраженное преобладание женщин со статистически значимым увеличением доли мужчин, более резкое начало болезни, затяжная утренняя скованность и более выраженные конституциональные симптомы в старшем возрасте, нежели в молодом [31, 43]. Но это является предметом другого исследования и не входит в задачи настоящей работы.

Заключение

Таким образом, сравнительное изучение нелеченного рРА при раннем (от 18 до 49 лет) и позднем (50 лет и старше) начале заболевания показало, что для последнего характерны более выраженные воспалительные изменения, деструкция суставов и функциональные нарушения, чем для начала РА в молодом (18–49 лет) возрасте.

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

- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365:2205-2219. doi: 10.1056/NEJMra1004965
- Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum*. 1984;27(8):864-872. doi: 10.1002/art.1780270805
- van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW, Heurkens AH, van Booma-Frankfort C, van der Veen MJ, et al. The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996;124(8):699-707. doi: 10.7326/0003-4819-124-8-199604150-00001
- Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26:35-61.
- Quartuccio L, Fabris M, Salvin S, Atzeni F, Saracco M, Benucci M, et al. Rheumatoid factor positivity rather than anti-CCP positivity, a lower disability and a lower number of anti-TNF agents failed are associated with response to rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(12):1557-1559. doi: 10.1093/rheumatology/kep314
- Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376:1094-1108. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60826-4
- Haraoui B, Pope J. Treatment of early rheumatoid arthritis: concepts in management. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;40:371-388. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.10.004
- Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2007;146(11):797-808. doi: 10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00008
- Higashida-Konishi M, Izumi K, Hama S, Takei H, Oshima H, Okano Y. Comparing the clinical and laboratory features of remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema and seronegative rheumatoid arthritis: Stage 1. *J Clin Med*. 2021;10(2):340. doi: 10.3390/jcm10020340
- Ocampo-Chaparro JM, Hernández H, Reyes-Ortiz CA. Late onset rheumatoid arthritis associated with interstitial lung disease. *Rev Colomb Reumatol*. 2018;25(4):287-291. doi: 10.1016/j.rcreue.2019.04.002
- Mattey DL, Hassell AB, Dawes PT, Cheung NT, Poulton KV, Thomson W, et al. Independent association of rheumatoid factor and the HLA-DRB1 shared epitope with radiographic outcome in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001;44(7):1529-1533. doi: 10.1002/1529-0131(200107)44:7<1529::AID-ART275>3.0.CO;2-P
- Tutuncu Z, Kavanaugh A. Rheumatic disease in the elderly: Rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007;33:57-70. doi: 10.1016/j.rdc.2006.12.006
- Gonzalez-Gay MA, Hajeer AH, Dababneh A, Makki R, Garcia-Porrua C, Thomson W, et al. Seronegative rheumatoid arthritis in elderly and polymyalgia rheumatica have similar patterns of HLA association. *J Rheumatol*. 2001;28(1):122-125.
- Makinodan T, Kay MM. Age influence on the immune system. *Adv Immunol*. 1980; 29:287-330. doi: 10.1016/s0065-2776(08)60047-4
- Terkeltaub R, Esdaile J, Décaré F, Tannenbaum H. A clinical study of older age rheumatoid arthritis with comparison to a younger onset group. *J Rheumatol*. 1983;10(3):418-424.
- Straub RH, Konecna L, Hrach S, Rothe G, Kreutz M, Schölicherich J, et al. Serum dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate are negatively correlated with serum interleukin-6 (IL-6), and DHEA inhibits IL-6 secretion from mononuclear cells in man in vitro: Possible link between endocrinosenescence and immunosenescence. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(6):2012-2017. doi: 10.1210/jcem.83.6.4876
- Punzi L, Bertazzolo N, Pianon M, Rizzi E, Rossini P, Todesco S. Synovial fluid levels of proinflammatory interleukins and their inter-relationships in elderly vs younger onset rheumatoid arthritis. *Aging (Milano)*. 1996;8(4):277-281. doi: 10.1007/BF03339579
- Касумова КА, Сатыбалдыев АМ, Смирнов АВ. Остеопороз и остеопоротические переломы у пациентов, заболевших ревматоидным артритом в пожилом возрасте. *Научно-практическая ревматология*. 2004;1:60-65. [Kasumova KA, Satybaldyev AM, Smirnov AV. Osteoporosis and osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis in old age. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;1:60-65 (In Russ.)].
- Tutuncu Z, Reed G, Kremer J, Kavanaugh A. Do patients with older-onset rheumatoid arthritis receive less aggressive treatment? *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1226-1229. doi: 10.1136/ard.2005.051144
- Bukhari M, Lunt M, Barton A, Bunn D, Silman A, Symmons D. Increasing age at symptom onset is associated with worse radiological damage at presentation in patients with early inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(3):389-393. doi: 10.1136/ard.2006.055657
- Radovits BJ, Franssen J, Eijbsbouts A, van Riel PL, Laan RF. Missed opportunities in the treatment of elderly patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(8):906-910. doi: 10.1093/rheumatology/kep129
- Innala L, Berglin E, Möller B, Ljung L, Smedby T, Södergren A, et al. Age at onset determines severity and choice of treatment in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(2):R94. doi: 10.1186/ar4540
- Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet*. 2002;359:24852. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07451-2
- Wabe N, Wiese MD. Treating rheumatoid arthritis to target: physician and patient adherence issues in contemporary rheumatoid arthritis therapy. *J Eval Clin Pract*. 2017;23:486-493. doi: 10.1111/jep.12620
- Studenski SA, Ward MM. Pharmacology and the elderly. In: Harris ED Jr, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, et al. (eds). *Kelley's textbook of rheumatology*; 7th ed. Philadelphia, PA:Elsevier Saunders;2004:961-966.
- Richter MD, Matteson EL, Davis JM 3rd, Achenbach SJ, Crowson CS. Comparison of biologic discontinuation in patients with elderly-onset versus younger-onset rheumatoid arthritis. *ACR Open Rheumatol*. 2019;1(10):627-631. doi: 10.1002/acr2.11083
- Djurić J, Bufan B. Safety and efficacy of interleukin inhibitors in elderly patients with rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis *Arch Farm*. 2021;71:101-119. doi: 10.5937/arfarm71-30505
- Каратеев ДЕ, Олюнин ЮА. О классификации ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2008;46(1):5-16. [Karateev DE, Olyunin YuA. On the classification of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(1):5-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-848
- El-Labban AS, Abo Omar HAS, El-Shereif RR, Ali F, ElMansoury TM. Pattern of young and old onset rheumatoid arthritis (YORA and EORA) among a group of Egyptian patients with rheumatoid arthritis. *Clin Med Insights Arthropod Musculoskelet Disord*. 2010;3:25-31. doi: 10.4137/cmamd.s4935
- Сатыбалдыев АМ, Акимова ТФ, Иванова ММ. Ревматоидный артрит с началом заболевания в пожилом возрасте: течение, осложнения, исходы. *Клиническая геронтология*. 1999;3:13. [Satybaldyev AM, Akimova TF, Ivanova MM. Rheumatoid arthritis with the onset of the disease in old age: Course, complications, outcomes. *Clinical Gerontology*. 1999;3:13 (In Russ.)].
- Soubrier M, Mathieu S, Payet S, Dubost JJ, Ristori JM. Elderly-onset rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2010;77(4):290-296. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.04.004
- Сатыбалдыев АМ. Ревматоидный артрит у пожилых. *Consilium Medicum*. 2007;12(9):85-92. [Satybaldyev AM. Rheumatoid arthritis in the elderly. *Consilium Medicum*. 2007;12(9):85-92 (In Russ.)].
- van der Heijde DM, van Riel PL, van Leeuwen MA, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Older versus

- younger onset rheumatoid arthritis: results at onset and after 2 years of a prospective follow-up study of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1991;18(9):1285-1289.
34. Сатыбалдыев АМ, Демидова НВ, Гриднева ГИ, Никишина НЮ, Герасимова ЕВ, Гукасян ДА, и др. Клиническая характеристика трех когорт раннего ревматоидного артрита с поздним началом (в возрасте 50 лет и старше). Обобщение 40-летнего опыта. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):140-146. [Satybaldyev AM, Demidova NV, Gridneva GI, Nikishina NYu, Gerasimova EV, Gukasian DA, et al. Clinical characteristics of three cohorts of patients with early- and late-onset rheumatoid arthritis (at 50 years or older). Generalization of 40 years' experience. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):140-146 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-140-146
 35. Сатыбалдыев АМ. Клинико-иммунологическая характеристика ревматоидного артрита, начавшегося в пожилом возрасте. *Вопросы ревматизма*. 1980;20(3):22-25. [Satybaldyev AM. Clinical and immunological characteristics of rheumatoid arthritis, which began in old age. *Voprosy revmatizma*. 1980;20(3):22-25 (In Russ.)].
 36. Sugihara T, Harigai M. Targeting low disease activity in elderly-onset rheumatoid arthritis: Current and future roles of biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Drugs Aging*. 2016;33(2):97-107. doi: 10.1007/s40266-015-0341-2
 37. Dalal DS, Duran J, Brar T, Alqadi R, Halladay C, Lakhani A, et al. Efficacy and safety of biological agents in the older rheumatoid arthritis patients compared to young: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(5):799-807. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.07.009
 38. Nieuwenhuis WP, Mangnus L, van Steenbergen HW, Newsum EC, Huizinga TW, Reijnders M. Older age is associated with more MRI-detected inflammation in hand and foot joints. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(12):2212-2219. doi: 10.1093/rheumatology/kew335
 39. Arnold MB, Bykerk VP, Boire G, Haraoui BP, Hitchon C, Thorne C, et al.; CATCH Investigators. Are there differences between young- and older-onset early inflammatory arthritis and do these impact outcomes? An analysis from the CATCH cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(6):1075-1086. doi: 10.1093/rheumatology/ket449
 40. Naz SM, Farragher TM, Bunn DK, Symmons DP, Bruce IN. The influence of age at symptom onset and length of follow-up on mortality in patients with recent-onset inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(4):985-989. doi: 10.1002/art.23402
 41. Verstappen SM, Lunt M, Bunn DK, Scott DG, Symmons DP. In patients with early inflammatory polyarthritis, ACPA positivity, younger age and inefficacy of the first non-biological DMARD are predictors for receiving biological therapy: Results from the Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(8):1428-1432. doi: 10.1136/ard.2010.148106
 42. Aletaha D, Machold KP, Nell VP, Smolen JS. The perception of rheumatoid arthritis core set measures by rheumatologists. Results of a survey. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(9):1133-1139. doi: 10.1093/rheumatology/kei074
 43. Сатыбалдыев АМ. Осложнения ревматоидного артрита, начавшегося в пожилом возрасте. Результаты длительного наблюдения. *Клиническая геронтология*. 2001;7:63. [Satybaldyev AM. Complications of rheumatoid arthritis initiated in old age. Results of long-term observation. *Clinical Gerontology*. 2001;7:63 (In Russ.)].

Сатыбалдыев А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1508-0854>

Демидова Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3065-4235>

Гриднева Г.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0928-3911>

Никишина Н.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4160-7218>

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

Касумова К.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6852-6741>

Миснюк А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5272-4735>

Румянцева О.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7569-4110>

Стребкова Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8130-5081>

Сороцкая В.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3684-7310>

Чичасова Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8051-8659>

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

Изучение показателей периферической крови для диагностики воспалительной активности при ревматоидном артрите

Ю.В. Муравьев, В.В. Лебедева, С.И. Глухова

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: Муравьев Юрий Владимирович,
myrawyu@mail.ru
Contacts: Yuri Muravyov,
myrawyu@mail.ru

Поступила 01.10.2021
Принята 21.12.2021

В настоящее время считается общепринятой оценка активности воспаления при ревматоидном артрите (РА) по индексу активности заболевания (DAS28), при вычислении которого используются острофазовые показатели. Однако появились сообщения о том, что для определения воспалительной активности при аутоиммунных заболеваниях могут быть использованы и другие лабораторные параметры.

Цель исследования — уточнить возможность применения показателей периферической крови для диагностики воспалительной активности при ревматоидном артрите.

Материал и методы. В исследование были включены 100 больных РА, последовательно госпитализированных в первом квартале 2021 г. в связи с обострением. Контрольную группу составили 59 здоровых доноров. При поступлении больных в клинику наряду со стандартными клиническими, лабораторными и рентгенологическими показателями определяли отношение нейтрофилов к лимфоцитам (НЛО) и тромбоцитов к лимфоцитам (ТЛО).

Результаты. Корреляционный анализ изучаемых клинико-лабораторных показателей воспалительной активности больных РА по методу Пирсона показал, что НЛО, в отличие от ТЛО, статистически значимо ($p < 0,05$) коррелировало с числом припухших суставов ($r = 0,236$), уровнем С-реактивного белка (СРБ) ($r = 0,448$), скоростью оседания эритроцитов (СОЭ) ($r = 0,274$) и DAS28-СОЭ ($r = 0,283$). ROC-анализ чувствительности и специфичности значения НЛО по отношению к содержанию СРБ и СОЭ подтвердил приемлемый уровень чувствительности и специфичности при оценке воспалительной активности РА.

Выводы. НЛО, которое вычисляется по данным анализа периферической крови, может применяться в клинической практике в качестве одного из лабораторных показателей воспалительной активности РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, оценка воспалительной активности, DAS28-СОЭ, НЛО, ТЛО

Для цитирования: Муравьев ЮВ, Лебедева ВВ, Глухова СИ. Изучение показателей периферической крови для диагностики воспалительной активности при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):52–56.

ANALYSIS OF PERIPHERAL BLOOD PARAMETERS FOR THE DIAGNOSIS OF INFLAMMATORY ACTIVITY IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Yuri V. Muravyov, Vera V. Lebedeva, Svetlana I. Glukhova

Currently, it is considered generally accepted to assess the activity of inflammation in rheumatoid arthritis (RA) according to the disease activity index (DAS28), which requires computer technology. However, there have been reports that inflammatory activity in autoimmune diseases can be diagnosed with peripheral blood counts.

Aim. To clarify the possibility of using peripheral blood parameters for the diagnosis of inflammatory activity in rheumatoid arthritis.

Material and methods. The study included 100 patients with RA who were consecutively hospitalized in the first quarter of 2021 due to an exacerbation. The control group consisted of 59 healthy donors. When patients were admitted to the clinic, along with standard clinical, laboratory and radiological parameters, the neutrophil-to-lymphocyte (NLR) and platelet-to-lymphocyte (PLR) ratios were determined.

Results. Correlation analysis of the studied clinical and laboratory parameters of the inflammatory activity of RA patients using the Pearson method showed that the NLR indicator, in contrast to the PLR, was statistically significant ($p < 0,05$) correlated with the swollen joint count ($r = 0,236$), the values of C-reactive protein (CRP) ($r = 0,448$), erythrocyte sedimentation rate (ESR) ($r = 0,274$) and DAS28-ESR ($r = 0,283$). ROC-analysis of the sensitivity and specificity of the NLR value in relation to the CRP and ESR indicators confirmed an acceptable level of sensitivity and specificity in assessing the inflammatory activity of RA.

Conclusions. The NLR index, calculated from the data of the analysis of peripheral blood, can be used in clinical practice as an objective and accessible marker of the inflammatory activity of RA.

Key words: rheumatoid arthritis, assessment of inflammatory activity, DAS28-ESR, NLR, PLR

For citation: Muravyov YuV, Lebedeva VV, Glukhova SI. Analysis of peripheral blood parameters for the diagnosis of inflammatory activity in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(1):52–56 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-52-56

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное заболевание, проявляющееся в первую очередь воспалением синовиальных суставов (синовитом) с последующей их деформацией и потерей функции, что серьезно влияет на качество жизни [1]. Согласно классификационным критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской анти-

ревматической лиги (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism) 2010 г., визуально подтвержденный синовит — это основной признак РА [2]. Поэтому его динамика, отражающая активность воспаления, — ключевой показатель эффективности лечения РА. Принятым во всем мире

принципом лечения РА является «лечение до достижения цели» (T2T, Treat-to-Target), что определяется как клиническая ремиссия или по крайней мере низкая активность заболевания [3, 4]. Для оценки активности РА в настоящее время широко используется одобренный на заседании Пленума правления Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» в 2007 г. индекс активности заболевания DAS28, который вычисляется с использованием скорости оседания эритроцитов (СОЭ) [5, 6].

В то же время при определении воспалительной активности, помимо общепринятых лабораторных показателей, по-видимому, могут использоваться и результаты общего анализа крови. Судя по результатам ряда работ, отношение числа нейтрофилов к числу лимфоцитов (НЛО) и числа тромбоцитов к числу лимфоцитов (ТЛО) является маркером воспаления при аутоиммунных заболеваниях [7–9] и, в частности, при РА [10, 11]. В российской популяции больных РА подобных исследований не проводилось.

Цель исследования — уточнить возможность применения показателей периферической крови для диагностики воспалительной активности ревматоидного артрита.

Материал и методы

В исследование были включены 100 больных РА (соответствующих классификационным критериям ACR/EULAR 2010 г. [11], последовательно госпитализированных из разных регионов России в первом квартале 2021 г. для получения высокотехнологичной медицинской помощи в связи с обострением. Контрольную группу составили 59 здоровых доноров (23 женщины и 36 мужчин), средний возраст которых составил $31,6 \pm 7,2$ года: НЛО составляло в среднем $1,61 \pm 0,47$ (норма $\leq 2,3$), ТЛО — $116,78 \pm 36,59$ (норма ≤ 168). При поступлении больных в клинику наряду со стандартными клиническими лабораторными и рентгенологическими показателями определяли НЛО и ТЛО. Для анализа полученных данных мы использовали приложение Microsoft Excel (Microsoft Corp., США) и пакет статистического анализа данных Statistica 10.0 for Windows (StatSoft Inc., США). Количественные переменные описывались следующими статистическими характеристиками: числом больных, средним арифметическим значением (M), стандартным отклонением от среднего арифметического значения (σ), 25-м и 75-м процентилями, медианой. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне $p < 0,05$. Для количественных переменных проводился тест на соответствие нормальному закону распределения. Оценка полученных результатов исследования проводилась с использованием методов статистического анализа — t -критерия Стьюдента и непараметрических тестов Манна — Уитни и Вилкоксона. С целью определения чувствительности и специфичности новых индексов активности РА был выполнен ROC-анализ по отношению к активности заболевания, определяемой по индексу DAS28-СОЭ.

Результаты

Клиническая характеристика и лабораторные показатели включенных в исследование больных РА представлены в таблице 1.

В таблице 2 представлены данные корреляционного анализа НЛО с изучаемыми клинико-лабораторными показателями воспаления у больных РА.

Из таблицы 2 следует, что НЛО, в отличие от ТЛО статистически значимо ($p < 0,05$) коррелировало с числом припухших суставов (ЧПС; $r = 0,236$), уровнем СРБ ($r = 0,448$), DAS28-СОЭ ($r = 0,283$), СОЭ ($r = 0,274$), но не коррелировало с числом болезненных суставов (ЧБС; $r = 0,157$) и общей оценкой состояния здоровья больным (ООСЗ; $r = 0,085$).

На рисунках 1 и 2 представлены диаграммы рассеяния корреляционного анализа НЛО и СРБ; НЛО и DAS28-СОЭ.

В таблице 3 представлены значения НЛО в зависимости от уровня СРБ у больных РА.

В контрольной группе НЛО составляло в среднем $1,61 \pm 0,47$.

Для характеристики информативности НЛО был выполнен ROC-анализ по отношению к повышенному уровню СРБ > 5 мг/л, подтвердивший приемлемый уровень чувствительности и специфичности изучаемого теста (рис. 3).

На рисунке 3 показано, что площадь под кривой составила $0,701$ ($0,591 - 0,81$) ($p < 0,001$). При пороговом значении НЛО, равном $2,1$, чувствительность составила 60% , специфичность — 77% , что показывает соответствие повышенных значений НЛО более высоким значениям СРБ.

В таблице 4 представлены значения НЛО в зависимости от СОЭ у больных РА.

ROC-анализ НЛО по отношению к повышенной СОЭ ($> N$) также подтвердил хороший уровень чувствительности и специфичности изучаемого теста (рис. 4).

На рисунке 4 показано, что площадь под кривой составила $0,695$ ($0,587 - 0,803$) ($p < 0,001$). При пороговом значении НЛО, равном $2,1$, чувствительность составила 64% , специфичность — 69% .

Обсуждение

Нейтрофилы, лимфоциты и тромбоциты играют важную роль в контроле воспаления при РА. Считается, что нейтрофилы являются ключевыми участниками патогенеза РА, способствуя активации антиген-презентирующих клеток, выработке прооксидантных медиаторов и литических ферментов в микроокружении суставов [12, 13]. Совсем недавно решающую роль в нарушении регуляции адаптивного ответа иммунной системы приписали высвобождению нейтрофилами больных РА нейтрофильных внеклеточных ловушек, содержащих большое количество цитруллинированных белков [14, 15]. Роль тромбоцитов в патогенезе РА представляется более противоречивой [16]. Тем не менее, НЛО и ТЛО, которые легко определить, сделав общий анализ крови, могут отражать активность заболевания. Этот аспект потенциально актуален, поскольку, несмотря на рост информации об интерлейкинах, цитокинах и сывороточных аутоантителах при РА, сохраняется потребность в идентификации более качественных диагностических маркеров системного воспаления, нежели традиционные СРБ и СОЭ. Поэтому исследованиям значимости НЛО и ТЛО при РА посвящены два метаанализа [9, 10]. В первом проанализированы три работы и установлено, что у больных РА НЛО и ТЛО заметно выше, нежели у здоровых лиц. Поэтому авторы сделали заключение о том, что НЛО и ТЛО могут быть использованы в качестве маркеров воспаления при РА [9]. Во втором метаанализе, охватившем 13 исследований, обобщаются результаты определения НЛО у 1550 больных РА

Таблица 1. Характеристика больных РА

Показатель	Значения
Пол (женщины/мужчины), <i>n</i> (%)	83 (83)/17 (17)
Возраст (годы), <i>M</i> ± <i>σ</i>	53,5±12,4
Возраст начала заболевания (годы), <i>M</i> ± <i>σ</i>	41,4±13,8
Длительность болезни (годы), Ме [25-й; 75-й процентиля]	10 [3; 16]
Наличие ревматоидного фактора, <i>n</i> (%)	89 (89)
Наличие антител к циклическому цитрулинированному пептиду, <i>n</i> (%)	78 (78)
Клиническая стадия, <i>n</i> (%)	
развернутая	70 (70)
поздняя	30 (30)
Число болезненных суставов из 28, <i>M</i> ± <i>σ</i>	10,0±6,1
Число припухших суставов из 28, <i>M</i> ± <i>σ</i>	6,4±5,0
DAS28-CO3, <i>M</i> ± <i>σ</i>	5,4±1,4
Рентгенологическая стадия, <i>n</i> (%)	
I	2 (2)
II	54 (54)
III	24 (24)
IV	20 (20)
Функциональный класс, <i>n</i> (%)	
I	2 (2)
II	81 (81)
III	15 (15)
IV	2 (2)
СОЭ по Вестергрену (мм/ч), <i>M</i> ± <i>σ</i>	35,7±33,6
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й процентиля]	8,3 [2,1; 36,9]
НЛО, <i>M</i> ± <i>σ</i>	2,4±1,5
ТЛО, <i>M</i> ± <i>σ</i>	181,3±83,4

Примечание: DAS28-CO3 – индекс активности заболевания, вычисляемый с использованием скорости оседания эритроцитов; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; НЛО – отношение числа нейтрофилов к числу лимфоцитов, ТЛО – отношение числа тромбоцитов к числу лимфоцитов

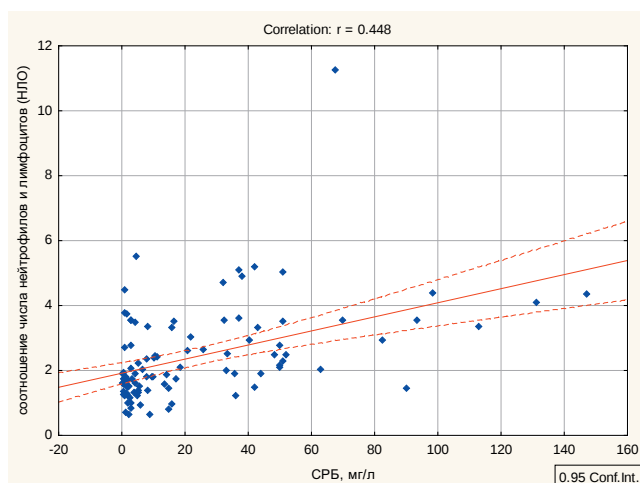


Рис. 1. Корреляция НЛО с СРБ

Таблица 2. Корреляционный анализ НЛО с изучаемыми клинико-лабораторными показателями воспаления у больных РА по методу Пирсона

Показатели	НЛО	ТЛО
ЧБС (из 28)	0,157 <i>p</i> =0,117	0,047 <i>p</i> =0,642
ЧПС (из 28)	0,236 <i>p</i> =0,018	0,085 <i>p</i> =0,403
ООСЗ (по ВАШ)	0,085 <i>p</i> =0,398	-0,076 <i>p</i> =0,453
СОЭ	0,274 <i>p</i> =0,005	0,159 <i>p</i> =0,111
СРБ	0,448 <i>p</i> =0,001	0,162 <i>p</i> =0,107
DAS28-CO3	0,283 <i>p</i> =0,004	0,141 <i>p</i> =0,156

Примечание: НЛО – отношение числа нейтрофилов к числу лимфоцитов, ТЛО – отношение числа тромбоцитов к числу лимфоцитов; ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; ООСЗ – общая оценка состояния здоровья больным; ВАШ – визуально-аналоговая шкала; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; DAS28-CO3 – индекс активности заболевания, вычисляемый с использованием скорости оседания эритроцитов

Таблица 3. Значения НЛО у больных РА в зависимости от уровня СРБ

СРБ	НЛО, Ме [25-й; 75-й процентиля]	НЛО, 10-й-90-й процентиля	<i>p</i>
≤5 мг/л* (<i>n</i> =40)	1,6 [1,3; 2,0]	1–3,54	0,001
>5 мг/л (<i>n</i> =60)	2,4 [1,8; 3,4]	1,3–4,5	

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; НЛО – отношение числа нейтрофилов к числу лимфоцитов, ТЛО – отношение числа тромбоцитов к числу лимфоцитов; * – нормальные значения

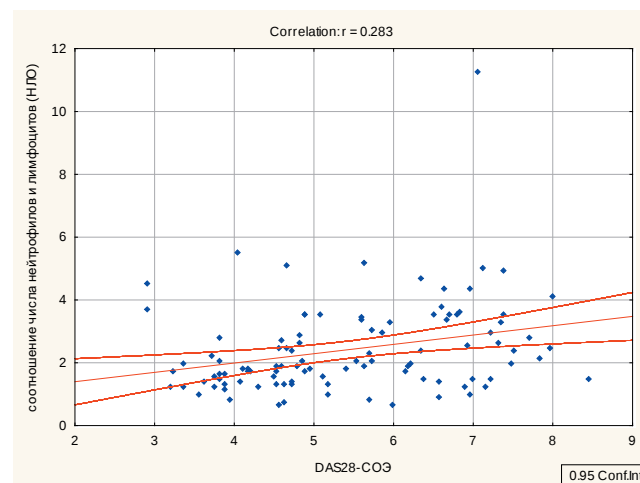


Рис. 2. Корреляция НЛО с DAS28-CO3

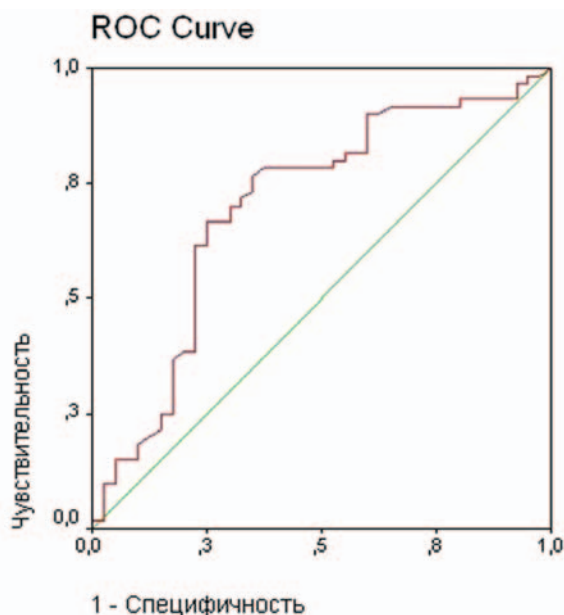


Рис. 3. ROC-анализ чувствительности и специфичности значения НЛО по отношению к уровню СРБ

Таблица 4. Значения НЛО у больных РА в зависимости от СОЭ

СОЭ	НЛО, Ме [25-й; 75-й процентили]	НЛО, 10-й-90-й процентили	p
≤N мм/ч* (n=58)	1,7 [1,31; 2,38]	1,17–3,54	0,001
>N мм/ч (n=42)	2,52 [1,9; 3,54]	1,23–4,71	

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; НЛО – отношение числа нейтрофилов к числу лимфоцитов, ТЛО – отношение числа тромбоцитов к числу лимфоцитов;* – нормальные значения (СОЭ ≤15 мм/ч – мужчины в возрасте до 50 лет; СОЭ ≤20 мм/ч – женщины в возрасте до 50 лет; СОЭ ≤20 мм/ч – мужчины старше 50 лет; СОЭ ≥30 мм/ч – женщины старше 50 лет)

(477 мужчин и 1073 женщины) и 1128 здоровых лиц (326 мужчин и 802 женщины). Средний возраст больных и здоровых составлял $52,1 \pm 2,4$ и $47,1 \pm 1,7$ года соответственно. Средние значения СРБ и СОЭ у больных РА колебались от 1,1 до 38,6 г/л и от 16,8 до 108,41 мм/ч соответственно, указывая на высокую вариабельность воспаления. У больных РА наблюдались высокие, по сравнению с контролем, значения НЛО [10].

Проведенное нами исследование на российской популяции больных РА позволяет говорить о возможности использования НЛО в качестве одного из показателей воспалительной активности. Характерные особенности НЛО:

- приемлемые показатели чувствительности и специфичности;
- легкость расчета;
- отсутствие необходимости в специальной технике и дополнительных затратах;

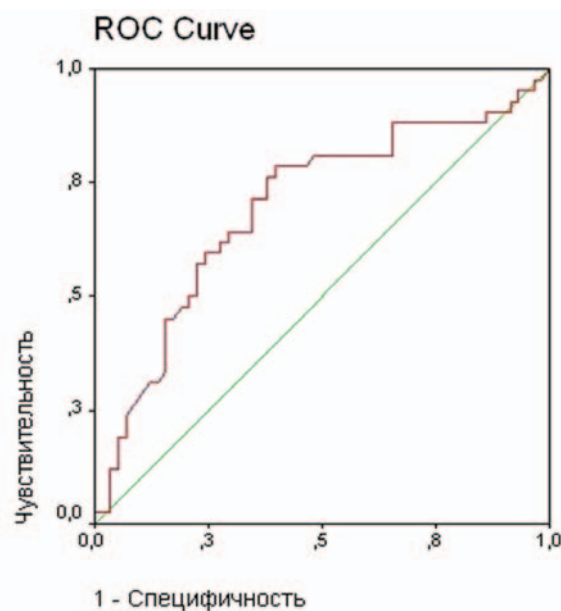


Рис. 4. ROC-анализ чувствительности и специфичности значения НЛО по отношению к СОЭ

- доступность для широкого применения в клинической практике;
- удобство для рутинного мониторинга воспалительной активности при РА;
- статистически значимая корреляция с ЧПС, уровнем СРБ, DAS28-СОЭ и СОЭ.

Для подтверждения потенциальной полезности определения НЛО в качестве диагностического маркера системного воспаления при РА необходимы дальнейшие исследования.

Выводы

Отношение числа нейтрофилов к числу лимфоцитов, которое вычисляется по данным общего анализа крови, может применяться в клинической практике в качестве одного из лабораторных показателей воспалительной активности РА.

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

- Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389(10086):2338–2348. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31491-5
- 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
- Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):3–15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524
- Stoffer MA, Schoels MM, Smolen JS, Aletaha D, Breedveld FC, Burmester G, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: Results of a systematic literature search update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):16–22. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207526

5. Каратеев ДЕ, Олюнин ЮА. О классификации ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2008;46(1):5-16. [Karateev DE, Olyunin YuA. On the classification of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(1):5-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-1
6. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2017. [Nasonov EL (ed.). *Rheumatology. Russian clinical recommendations*. Moscow:GEOTAR-Media;2017 (In Russ.)].
7. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammatory marker in rheumatic diseases. *Ann Lab Med*. 2019;39(4):345-357. doi: 10.3343/alm.2019.39.4.345
8. Yang Z, Zhang Z, Lin F, Ren Y, Liu D, Zhong R, et al. Comparisons of neutrophil-, monocyte-, eosinophil-, and basophil- lymphocyte ratios among various systemic autoimmune rheumatic diseases. *APMIS*. 2017;125(10):863-871. doi: 10.1111/apm.12722
9. Hao X, Li D, Wu D, Zhang N. The relationship between hematological indices and autoimmune rheumatic diseases (ARDs), a meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):10833. doi: 10.1038/s41598-017-11398-4
10. Erre GL, Paliogiannis P, Castagna F, Mangoni AA, Carru C, Passiu G, et al. Meta-analysis of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Invest*. 2019;49(1):e13037. doi: 10.1111/eci.13037
11. Uslu AU, Küçük A, Şahin A, Ugan Y, Yılmaz R, Güngör T, et al. Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(7):731-735. doi: 10.1111/1756-185X.12582
12. Rosas EC, Correa LB, das Graças Henriques M. Neutrophils in rheumatoid arthritis: A target for discovering new therapies based on natural products. In: Khajah MA. *Role of neutrophils in disease pathogenesis*. London: IntechOpen;2017. URL: <https://www.intechopen.com/books/role-of-neutrophils-in-disease-pathogenesis/neutrophils-in-rheumatoid-arthritis-a-target-for-discovering-new-therapies-based-on-natural-products> (Accessed: 17th February 2018).
13. Cross A, Bucknall RC, Cassatella MA, Edwards SW, Moots RJ. Synovial fluid neutrophils transcribe and express class II major histocompatibility complex molecules in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(10):2796-2806. doi: 10.1002/art.11253
14. Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, Gizinski A, Yalavarthi S, Knight JS, et al. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med*. 2013;5(178):178ra40. doi: 10.1126/scitranslmed.3005580
15. Corsiero E, Pratesi F, Prediletto E, Bombardieri M, Migliorini P. NETosis as source of autoantigens in rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2016;7:485. doi: 10.3389/fimmu.2016.00485
16. Andia I. Rheumatoid arthritis: The ins and outs of platelets in RA. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(5):262-264. doi: 10.1038/nrrheum.2017.52

Муравьев Ю.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5394-883X>

Лебедева В.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8338-5441>

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

Динамика аутоантител к топоизомеразе I на фоне лечения ритуксимабом у больных системной склеродермией

Л.П. Ананьева¹, Л.А. Гарзанова¹, О.А. Конева¹, М.Н. Старовойтова¹, О.В. Десинова¹,
О.Б. Овсянникова¹, Р.У. Шаяхметова¹, М.В. Черкасова¹, А.П. Алексанкин¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

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

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

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

Контакты: Ананьева Лидия Петровна:
ananieva@irramn.ru
Contacts: Lidia Ananyeva,
ananieva@irramn.ru

Поступила 16.09.2021
Принята 21.12.2021

Целью исследования было изучение связи между динамикой уровней антинуклеарных факторов (АНФ) и аутоантител к топоизомеразе I (анти-Топо I) у пациентов с системной склеродермией (ССД) и эффективностью терапии ритуксимабом (РТМ).

Материал и методы. В исследование было включено 88 пациентов (73 женщины) со средним возрастом 47 (17–71) лет. Средняя длительность болезни составила $5,9 \pm 4,8$ года. Средний период наблюдения превысил 2 года (27 (12–42) мес.).

Результаты. В конце исследования статистически значимо снизилась выраженность кожного фиброза и индекс активности заболевания, улучшились показатели легочной функции, была уменьшена суточная доза преднизолона. Статистически значимо уменьшилось число пациентов с высокими титрами АНФ, снизились средние значения титра анти-Топо I, при этом между АНФ и анти-Топо I выявилась умеренная положительная статистически значимая корреляция ($r=0,403$). В группе пациентов, позитивных по анти-Топо I, снижение индекса активности, увеличение форсированной жизненной емкости и диффузионной способности легких, степень деплеции В-лимфоцитов были статистически значимо более выраженными по сравнению с анти-Топо I-негативными пациентами.

Заключение. У пациентов с системной склеродермией применение РТМ приводит к снижению титров АНФ и анти-Топо I, ассоциирующемуся с клинической эффективностью терапии. Можно предположить, что терапия РТМ особенно показана при субтипе ССД, связанном с гиперпродукцией анти-Топо I.

Ключевые слова: системная склеродермия, антитела к топоизомеразе I, интерстициальное поражение легких, ритуксимаб

Для цитирования: Ананьева ЛП, Гарзанова ЛА, Конева ОА, Старовойтова МН, Десинова ОВ, Овсянникова ОБ, Шаяхметова РУ, Черкасова МВ, Алексанкин АП, Насонов ЕЛ. Динамика аутоантител к топоизомеразе I на фоне лечения ритуксимабом у больных системной склеродермией. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):57–63.

ANTI-TOPOISOMERASE 1 ANTIBODY LEVEL CHANGES AFTER B CELL DEPLETION THERAPY IN SYSTEMIC SCLEROSIS

Lidia P. Ananyeva¹, Lyudmila A. Garzanova¹, Olga A. Koneva¹, Mayya N. Starovoytova¹, Oxana V. Desinova¹,
Olga B. Ovsyannikova¹, Rushana U. Shayakhmetova¹, Mariya V. Cherkasova¹, Andrey P. Aleksankin¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

The aim of our study was to assess the relationship between the changes of antinuclear autoantibodies (ANA) and autoantibodies to topoisomerase 1 (anti-Topo 1) in systemic sclerosis (SSc) patients on rituximab (RTX) therapy. **Materials and methods.** The prospective study included 88 patients (73 women) with a mean age of 47 (17–71) years. The mean disease duration was 5.9 ± 4.8 years. The mean follow-up period was more than 2 years (27 (12–42) months).

Results. We documented a statistically significant change in skin score, the disease activity index, improvement of pulmonary function and reduction of mean dose of prednisolone after RTX treatment. There was a significant decrease in the number of patients with high levels of ANA and overall decrease of the ANA and anti-Topo 1 levels. A moderate positive statistically significant correlation was found between ANA and anti-Topo 1 ($r=0.403$). In the group of patients positive for anti-Topo 1 there were a more pronounced depletion of B lymphocytes, significantly higher increase in forced vital capacity and diffusion capacity, decrease in the disease activity index, compared with a patients negative for anti-Topo 1.

Conclusions. We observed the decline in the level of ANA and anti-Topo 1 in SSc patients after RTX therapy and it was correlated by an improvement of the main outcome parameters of the disease. Therefore, anti-Topo 1 positivity could be considered as a predictor of a better response to RTX treatment, especially in SSc patients with hyperproduction of anti-Topo 1.

Key words: systemic sclerosis, antinuclear antibody, anti-topoisomerase 1 antibody, interstitial lung disease, rituximab
For citation: Ananyeva LP, Garzanova LA, Koneva OA, Starovoytova MN, Desinova OV, Ovsyannikova OB, Shayakhmetova RU, Cherkasova MV, Aleksankin AP, Nasonov EL. Anti-topoisomerase 1 antibody level changes after B cell depletion therapy in systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(1):57–63 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2022-57-63

Системная склеродермия (ССД) — системное иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание (ИВРЗ), в основе патогенеза которого лежат иммунные нарушения, сочетающиеся с вазоспастическими сосудистыми реакциями и приводящие

к активации фиброобразования и неконтролируемому отложению компонентов внеклеточного матрикса в тканях [1]. Для ССД, как и для других ИВРЗ, характерна гиперпродукция аутоантител к широкому спектру ядерных и цитоплазматических молекул

(АНФ, антинуклеарные факторы), общепринятыми методами определения которых являются непряная иммунофлюоресценция, а также иммуноферментный метод, иммуноблот и др. [2–4]. Наряду с антителами к центромере (АЦА) и РНК-полимеразе III, к специфичным для ССД относят антитела к негистоновому хромосомному белку Scl-70, представляющему собой фермент топоизомеразу I с молекулярной массой 70 кДа (анти-Топо I). При ССД выявление «склеродермических» антител не только имеет диагностическое значение (в рамках классификационных критериев ССД) [5], но и позволяет выделить клинико-иммунологические субтипы, характеризующиеся различным спектром поражения внутренних органов, определяющих прогноз заболевания [6]. Анти-Топо I, выявляемые у трети пациентов с ССД, ассоциируются с развитием быстро прогрессирующего фиброза кожи, интерстициального заболевания легких (ИЗЛ), дигитальных язв и высокой летальностью [7–9].

По современным представлениям, нарушение В-клеточной толерантности играет фундаментальную роль в иммунопатогенезе ССД и других ИВРЗ [10, 11]. Однако конкретные механизмы, лежащие в основе гиперпродукции анти-Топо I, и их патогенетическое значение (как и аутоантител, выявляемых при других ИВРЗ) до конца не ясны [12]. О потенциальном патогенетическом значении иммунного ответа к Топо I свидетельствуют следующие факты. По данным экспериментальных исследований, иммунизация мышей Топо I индуцирует синтез анти-Топо I и развитие фиброза кожи и легких [13, 14]. В ткани легких у пациентов с ССД отмечено увеличение экспрессии Топо I [15], а в крови у пациентов с ИЗЛ – числа аутореактивных CD4+ Т-клеток, специфичных в отношении Топо I и имеющих Th17-«провоспалительный» фенотип, обладающих «провоспалительным» фенотипом [16]. У некоторых пациентов с ССД снижение уровня анти-Топо I на фоне лечения ассоциируется с более «мягким» течением заболевания [17, 18]. Однако, по данным других исследований, динамика уровня анти-Топо I на фоне терапии, в том числе

после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, незначительна или отсутствует [19–21].

Перспективное направление лечения ССД связано с анти-В-клеточной терапией ритуксимабом (РТМ), представляющим собой химерные моноклональные антитела к CD20 В-лимфоцитов [22, 23]. Клиническая эффективность РТМ при ССД продемонстрирована в многочисленных исследованиях [24–29]. При этом предварительные результаты свидетельствуют о том, что снижение титров АНФ на фоне лечения РТМ у пациентов с ССД, ассоциируется с положительной динамикой кожного счета [30, 31], а у пациентов с ССД, в сыворотках которых исходно выявлялись анти-Топо I, эффективность терапии РТМ выше, чем циклофосфамидом [32].

Все это вместе взятое послужило основанием для проведения исследования, **целью** которого было изучение связи между динамикой уровней антинуклеарных факторов и аутоантител к топоизомеразе I у пациентов с системной склеродермией и эффективностью терапии ритуксимабом.

Материалы и методы

В исследование включено 88 пациентов (возраст – от 17 до 71 года; длительность болезни – от 1 года до 30 лет) с достоверным диагнозом ССД по критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism) 2013 г. [5], получавших лечение РТМ (табл. 1).

Основанием для назначения РТМ были тяжелое течение заболевания, наличие факторов неблагоприятного прогноза или недостаточная эффективность стандартной терапии [26, 33]. Для оценки эффективности терапии РТМ, наряду с оценкой основных параметров, характеризующих активность заболевания [34], определяли кожный счет [35], форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ) и диффузионную способность легких (ДСЛ) с использованием спирометрии (Master Screen PFT, Viasys, Германия). Результаты функциональных легочных тестов приведены в процентах от должных значений. За норму принимали значения 80–120% от должного и для ФЖЕЛ, и для ДСЛ. Диагноз интерстициальной пневмонии устанавливался на основании данных мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК). АНФ определяли методом непряной иммунофлюоресценции с использованием клеток Нер-2 (Immco, США). За верхнюю границу нормы принимали титры АНФ $\leq 1:160$. Анти-Топо I и АЦА выявляли с использованием иммуноферментного метода (ORGENTEC Diagnostika, Германия). Верхняя граница нормы для анти-Топо I составила 25 Ед/мл, для АЦА – 10,0 Ед/мл (согласно инструкции фирмы-изготовителя). Определение количества CD19+ В-клеток в периферической крови проводили методом проточной цитофлюорометрии (анализатор Cytoomics FC 500, Beckman Coulter, США). Нормальный уровень клеток в периферической крови составил 6–19%, 0,1–0,5 $\times 10^9$ /л. Полной деплецией CD19+ В-лимфоцитов считали уменьшение их абсолютного количества в крови до уровня $\leq 0,005 \times 10^9$ /л. Результаты исследования обрабатывали с использованием пакетов статистических программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для анализа статистической значимости различий параметрических показателей при нормальном распределении изучаемого

Таблица 1. Общая характеристика больных (n=88)

Параметры	Значение
Возраст (годы), М $\pm$ σ	47 $\pm$ 13
Пол, n (%)	
– женский	73 (83)
– мужской	15 (17)
Форма ССД, n (%)	
– лимитированная	30 (34)
– диффузная	50 (57)
– перекрестная	8 (9)
Пациенты с интерстициальной пневмонией, n (%)	70 (80)
Длительность заболевания (годы), М $\pm$ σ	5,9 $\pm$ 4,8
Длительность наблюдения (мес.), М $\pm$ σ	26,3 $\pm$ 10,7
Средняя доза преднизолона (мг/сут.), М $\pm$ σ	11,7 $\pm$ 4,4
Пациенты, принимавшие иммунодепрессанты при включении в исследование, n (%)	37 (42)
Суммарная доза РТМ (г), М $\pm$ σ	2,9 $\pm$ 1,1
Позитивность по АНФ Нер-2, n (%)	88 (100%)
Анти-Топо I, n (%)	63 (75)
АЦА, n (%)	3 (3,4)

Примечание: ССД – системная склеродермия; РТМ – ритуксимаб; АНФ – анти-нуклеарный фактор; анти-Топо I – аутоантитела к топоизомеразе I; АЦА – антитела к центромере

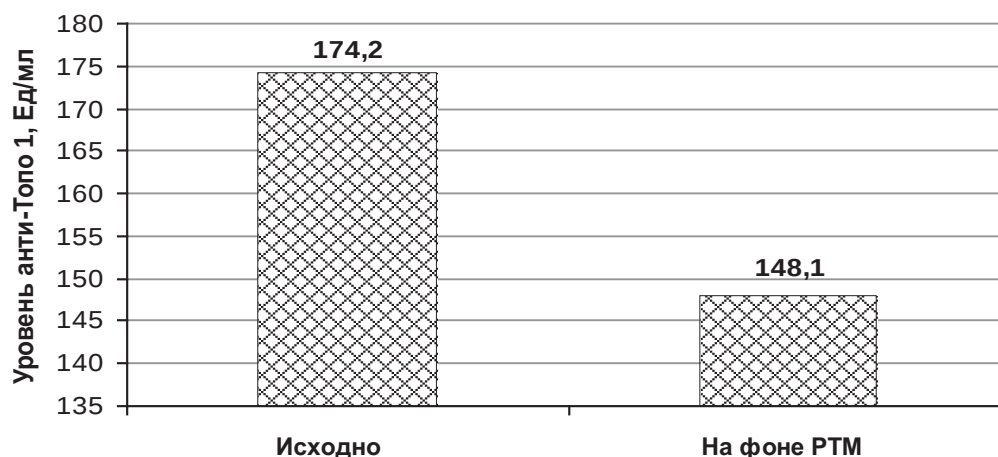


Рис. 1. Динамика уровня анти-Топо 1 на фоне терапии РТМ (n=63)

параметра использовался t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На фоне терапии отмечалось существенное улучшение основных клинических параметров заболевания (табл. 2). Статистически значимо снизились выраженность кожного фиброза (кожный счет) и индекс активности заболевания, улучшились показатели легочной функции, была уменьшена суточная доза преднизолона.

На фоне лечения РТМ отмечено снижение числа пациентов с высокими титрами АНФ. Так, до лечения низкие титры АНФ (от 1/160 до 1/320) были определены у 18 пациентов, высокие ($\geq 1/640$) — у 70 пациентов. После лечения число пациентов с низкими титрами увеличилось почти вдвое — до 47 человек, число пациентов с высокими титрами уменьшилось до 41 человека ($p=0,00001$). Параллельно уменьшению титров АНФ (данные не представлены), у пациентов, позитивных по анти-Топо 1, отмечено снижение концентрации этих антител с $174,2 \pm 50,1$ до $148,1 \pm 66,1$ Ед/мл ($p=0,0009$) (рис. 1). Из 63 исходно позитивных по анти-Топо 1 пациентов у 5 (7,9%) уровень этих антител снизился до нормальных значений. Отсутствие анти-Топо 1 сопровождалось отчетливым улучшением кожного счета ($-7,4$ балла). Снижение титров АНФ коррелировало с уменьшением выраженности кожного фиброза (снижение кожного счета) ($r=0,26$; $p=0,014$).

Данные, касающиеся эффективности терапии РТМ в зависимости от исходного обнаружения анти-Топо 1, представлены в таблице 3. Как видно из таблицы, эффективность терапии РТМ по динамике индекса активности, функции легких и поражения кожи в группе анти-Топо 1-позитивных пациентов была статистически значимо выше, чем у анти-Топо 1-негативных.

Обсуждение

Полученные результаты дополняют и расширяют материалы наших предыдущих исследований [25, 26] и исследований других авторов [27, 28, 36–38], свидетельствующих об эффективности РТМ в отношении общей активности ССД, фиброза кожи и легких. Особый интерес представляют данные о снижении уровня анти-Топо 1 и более высокой эффективности РТМ у пациентов

с анти-Топо 1-позитивным субтипом ССД. Это в определенной степени соответствует данным, касающимся эффектов РТМ при других ИВРЗ. Так, при системной красной волчанке лечение РТМ приводит к снижению титров антител к двуспиральной ДНК, антител к кардиолипину [39–41] и антител к С1q [42], а у пациентов с ревматоидным артритом (РА) — ревматоидных факторов (РФ), антител к виментину и, в меньшей степени, антител к циклическим цитруллинированным белкам (АЦЦБ) [43–45]. Сходные результаты в отношении динамики антинейтрофильных цитоплазматических антител продемонстрированы у пациентов с системными васкулитами [46, 47], антител к базальной мембране клубочка — у пациентов с синдромом Гудпасчера [48, 49], антител к рецептору фосфолипазы А2 — у пациентов с мембранозной нефропатией [50, 51], антител к тромбоцитам — у пациентов с иммунной тромбоцитопенией [52], антител к эритроцитам — у пациентов

Таблица 2. Динамика клинических параметров заболевания на фоне терапии РТМ (n=88)

Параметры	До лечения РТМ	После лечения РТМ	p
Кожный счет (баллы), $M \pm \sigma$	$11,21 \pm 9,33$	$6,19 \pm 4,74$	0,001
Индекс активности заболевания (баллы), $M \pm \sigma$	$2,9 \pm 1,74$	$1,36 \pm 1,15$	0,001
ФЖЕЛ (% от должного), $M \pm \sigma$	$76,35 \pm 19,65$	$84,37 \pm 21,04$	0,001
ДСЛ (% от должного), $M \pm \sigma$	$45,56 \pm 17,72$	$47,62 \pm 16,96$	0,019
Абсолютное количество В-лимфоцитов ($\times 10^9/\text{л}$), $M \pm \sigma$	$0,224 \pm 0,19$	$0,0175 \pm 0,058$	0,001
Доза преднизолона (мг), $M \pm \sigma$	$11,7 \pm 4,4$	$9,2 \pm 3,2$	0,001

Примечание: РТМ — ритуксимаб; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ДСЛ — диффузионная способность легких

Таблица 3. Различия основных параметров заболевания до и после лечения РТМ в зависимости от позитивности по анти-Топо 1 (n=88)

Параметры	Анти-Топо 1-позитивные (n=63)	Анти-Топо 1-негативные (n=25)	p
Дельта индекса активности, баллы	1,79	0,9	0,001
Дельта КС, баллы	4,9	5,2	нз
Дельта ФЖЕЛ, % от должного	8,64	6,46	0,001
Дельта ДСЛ, % от должного	2,86	0,032	0,001

Примечание: КС — кожный счет; нз — не значимы; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ДСЛ — диффузионная способность легких

с аутоиммунной гемолитической анемией [53], антител к островковым клеткам поджелудочной железы — у пациентов с сахарным диабетом [54]. При РА высокий базальный уровень РФ и АЦБ ассоциируется с эффективностью терапии РТМ [55, 56]. У пациентов с иммунной тромбоцитопенией отсутствие антител к тромбоцитам коррелировало с резистентностью к терапии РТМ [57], а позитивность по АНФ, напротив, оказалась предиктором хорошего ответа на РТМ [58]. Клиническая эффективность терапии РТМ при ИВРЗ в целом и ССД в частности и снижение титров аутоантител коррелируют с выраженностью деплеции В-клеток [59], что соответствует полученным нами результатам. По данным литературы, у пациентов с диффузной формой ССД, получавших РТМ в течение 5 лет, увеличение ФЖЕЛ и уменьшение кожного счета коррелировали со снижением титров АНФ и анти-Топо 1 [30]. При этом временная отмена РТМ привела к нарастанию уровня анти-Топо 1 и выраженности кожного фиброза, а возобновление терапии — к положительной динамике клинических проявлений ССД. По данным другого исследования, у пациентов с ССД, получивших терапию РТМ, отмечено снижение уровня АНФ и «склеродермических» аутоантител, что коррелировало с положительной динамикой активности ССД и уменьшением кожного фиброза [31]. Следует подчеркнуть, что на фоне лечения РТМ уменьшение титров анти-Топо 1 не ассоциируется с параллельным снижением концентрации IgM- и IgG-антител к вирусу Эпштейна — Барр [30]. Это свидетельствует об относительной специфичности эффекта РТМ в отношении подавления синтеза аутоантител. Важные результаты получены М. Boonstra и соавт. [60], которые обнаружили связь между прогрессированием ССД и увеличением концентрации анти-Топо 1 как IgG-, так и IgM-изотипов, в то время как выявление только IgG анти-Топо 1 не коррелировало с характером течения заболевания. При этом титры IgG анти-Топо 1 были стабильными и не зависели от активности ССД, в то время как титры IgM анти-Топо 1 существенно колебались в сторону как повышения, так и снижения. Это может отражать развитие двух типов иммунного ответа к Топо 1 при ССД. Один тип связан с зависимой от Т-клеток активацией длительноживущих плазматических клеток (ПК), синтезирующих IgG анти-Топо 1 в отсутствие дополнительных антигенных стимулов. Второй тип, зависящий от перманентной активации Toll-подобных рецепторов короткоживущих плазматических клеток, синтезирующих IgM анти-Топо 1, более адекватно отражает текущий иммуновоспалительный процесс. Однако природа внешних стимулов, индуцирующих активацию Toll-подобных рецепторов, не ясна и требует специального изучения. Основываясь на этих данных, можно предположить, что точкой приложения РТМ при ССД

является субпопуляция аутологичных аутоантитело-синтезирующих короткоживущих В-клеток с фенотипом CD20⁺ CD19^{med} IgD-CD27^{hi} CD39^{hi} и/или активированных «переключенных» (switch) В-клеток памяти (CD19⁺ IgD-CD27⁺ CD38-CD95⁺) [61], которые «чувствительны» к деплеции РТМ [62]. Примечательно, что увеличение уровня этих В-клеток в периферической крови статистически значимо ассоциируется с высокой концентрацией анти-Топо 1 и развитием легочного фиброза [61]. Другой потенциальный механизм действия РТМ может быть связан с подавлением Т-клеточного иммунного ответа. Уровень аутореактивных к Топо 1 CD4⁺ Т-клеток выше у пациентов с ССД, в сыворотках которых были обнаружены анти-Топо 1, чем у пациентов с отрицательными результатами определения анти-Топо 1 [16]. При этом Топо 1⁺ Т-клетки имеют Th17-«провоспалительный» фенотип, а увеличение их уровня ассоциируется с развитием ИЗЛ, снижением ФЖЕЛ и ДСЛ. В связи с этим представляют интерес данные о том, что при ИВРЗ и в частности при РА экспрессия CD20 наблюдается не только на В-, но и Т- [63] и Th17-клетках [64], а РТМ индуцирует деплецию Т- [63] и Th17-клеток [65] и снижение Th17-клеточного иммунного ответа, проявляющегося синтезом интерлейкина (ИЛ) 22 и ИЛ-17 [65]. Наконец, поскольку у пациентов с ССД синтез ИЛ-6 Топо 1-специфичными Т-клетками имеет ключевое значение для эффективной активации и продукции анти-Топо 1 аутологичными В-клетками [66], можно предположить, что снижение уровня анти-Топо 1 на фоне лечения РТМ может быть связано с деплецией В-клеток, синтезирующих ИЛ-6 [67, 68]. Следует напомнить, что ИЛ-6 обладает выраженной профибротической активностью [69], а его ингибция рассматривается как перспективный метод терапии ССД [70, 71].

Таким образом, у пациентов с ССД применение РТМ приводит к снижению титров АНФ и анти-Топо 1, ассоциирующемуся с клинической эффективностью терапии. Можно предположить, что терапия РТМ особенно показана при субтипе ССД, связанном с гиперпродукцией анти-Топо 1.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10103):1685–1699. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30933-9
- Mehra S, Walker J, Patterson K, Fritzler MJ. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2013;12(3):340–354. doi: 10.1016/j.autrev.2012.05.011
- Ананьева ЛП, Александрова ЕН. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):86–99. [Ananyeva LP, Aleksandrova EN. Autoantibodies in systemic sclerosis: Spectrum, clinical associations, and prognostic value. *Nauchno-Prakticheskaya*
- Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):86–99 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2016-86-99
- Bossuyt X, De Langhe E, Borghi MO, Meroni PL. Understanding and interpreting antinuclear antibody tests in systemic rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(12):715–726. doi: 10.1038/s41584-020-00522-w
- van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013;65(11):2737–2747. doi: 10.1002/art.38098

6. Tiniakou E, Crawford J, Darrah E. Insights into origins and specificities of autoantibodies in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2021;33(6):486-494. doi: 10.1097/BOR.0000000000000834
7. Nihtyanova SI, Denton CP. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(2):112-116. doi: 10.1038/nrrheum.2009.238
8. Nihtyanova SI, Sari A, Harvey JC, Leslie A, Derrett-Smith EC, Fonseca C, et al. Using autoantibodies and cutaneous subset to develop outcome-based disease classification in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(3):465-476. doi: 10.1002/art.41153
9. Kuwana M, Gil-Vila A, Selva-O'Callaghan A. Role of autoantibodies in the diagnosis and prognosis of interstitial lung disease in autoimmune rheumatic disorders. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X211032457. doi: 10.1177/1759720X211032457
10. Yoshizaki A. Pathogenic roles of B lymphocytes in systemic sclerosis. *Immunol Lett*. 2018;195:76-82. doi: 10.1016/j.imlet.2018.01.002
11. Melissaropoulos K, Daoussis D. B cells in systemic sclerosis: From pathophysiology to treatment. *Clin Rheumatol*. 2021;40(7):2621-2631. doi: 10.1007/s10067-021-05665-z
12. Burbelo PD, Iadarola MJ, Keller JM, Warner BM. Autoantibodies targeting intracellular and extracellular proteins in autoimmunity. *Front Immunol*. 2021;12:548469. doi: 10.3389/fimmu.2021.548469
13. Yoshizaki A, Yanaba K, Ogawa A, Asano Y, Kadono T, Sato S. Immunization with DNA topoisomerase I and Freund's complete adjuvant induces skin and lung fibrosis and autoimmunity via interleukin-6 signaling. *Arthritis Rheum*. 2011;63(11):3575-3585. doi: 10.1002/art.30539
14. Mehta H, Goulet PO, Nguyen V, Pérez G, Koenig M, Senécal JL, et al. Topoisomerase I peptide-loaded dendritic cells induce autoantibody response as well as skin and lung fibrosis. *Autoimmunity*. 2016;49(8):503-513. doi: 10.1080/08916934.2016.1230848
15. Cottrell TR, Askin F, Halushka MK, Casciola-Rosen L, McMahan ZH. Expression of the autoantigen topoisomerase-I is enriched in the lung tissues of patients with autoimmune interstitial lung disease: A case control study. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2(11):657-661. doi: 10.1002/acr2.11191
16. Fava A, Cimbro R, Wigley FM, Liu QR, Rosen A, Boin F. Frequency of circulating topoisomerase-I-specific CD4 T cells predicts presence and progression of interstitial lung disease in scleroderma. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):99. doi: 10.1186/s13075-016-0993-2
17. Kuwana M, Kaburaki J, Mimori T, Kawakami Y, Tojo T. Longitudinal analysis of autoantibody response to topoisomerase I in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2000;43(5):1074-1084. doi: 10.1002/1529-0131(200005)43:5<1074::AID-ANR18>3.0.CO;2-E
18. Einhaus J, Pecher AC, Asteriti E, Schmid H, Secker KA, Duerr-Stoerzer S, et al. Inhibition of effector B cells by ibrutinib in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):66. doi: 10.1186/s13075-020-02153-8
19. Hu PQ, Fertig N, Medsger TA Jr, Wright TM. Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(5):1363-1373. doi: 10.1002/art.10977
20. Sato S, Hamaguchi Y, Hasegawa M, Takehara K. Clinical significance of anti-topoisomerase I antibody levels determined by ELISA in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(10):1135-1140. doi: 10.1093/rheumatology/40.10.1135
21. Henes J, Glaeser L, Kötter I, Vogel W, Kanz L, Klein R. Analysis of anti-topoisomerase I antibodies in patients with systemic sclerosis before and after autologous stem cell transplantation. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(3):451-456. doi: 10.1093/rheumatology/kew319
22. Насонов ЕЛ (ред.). Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. М.:ИМА-ПРЕСС;2012. [Nasonov EL (ed.). Anti-B cell therapy in rheumatology: Focus on rituximab. Moscow:IMA-PRESS;2012 (In Russ.).]
23. Lee DSW, Rojas OL, Gommerman JL. B cell depletion therapies in autoimmune disease: Advances and mechanistic insights. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(3):179-199. doi: 10.1038/s41573-020-00092-2
24. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Ананьева ЛП, Васильев ВИ, Соловьев СК, Авдеева АС. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57:1-40. [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, Vasilyev VI, Solov'yev SK, Avdeeva AS. Prospects for anti-B cell therapy in immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57:1-40 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40
25. Ананьева ЛП, Денисова ОВ, Конева ОА, Старовойтова МН, Юткина НН, Волков АВ, и др. Лечение ритуксимабом интерстициального поражения легких при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(5):514-523. [Ananieva LP, Desinova OV, Koneva OA, Starovoitova MN, Yutkina NN, Volkov AV, et al. Rituximab treatment for interstitial lung injury in scleroderma systematica. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):514-523 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2013-1542
26. Ананьева ЛП, Конева ОА, Десинова ОВ, Гарзанова ЛА, Глухова СИ, Старовойтова МН, и др. Влияние ритуксимаба на проявления активности и легочную функцию у больных системной склеродермией: оценка после года наблюдения. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(3):265-273. [Ananyeva LP, Koneva OA, Desinova OV, Garzanova LA, Glukhova SI, Starovoitova MN, et al. Effect of rituximab on the manifestations of activity and pulmonary function in patients with systemic sclerosis: One-year follow-up evaluation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):265-273 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2019-265-273
27. Moradzadeh M, Aghaei M, Mehrbakhsh Z, Arab-Bafrani Z, Abdollahi N. Efficacy and safety of rituximab therapy in patients with systemic sclerosis disease (SSc): Systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2021;40(10):3897-3918. doi: 10.1007/s10067-021-05698-4
28. Goswami RP, Ray A, Chatterjee M, Mukherjee A, Sircar G, Ghosh P. Rituximab in the treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(2):557-567. doi: 10.1093/rheumatology/keaa550
29. de Figueiredo Caldas MMV, de Azevedo KPM, de França Nunes AC, de Oliveira VH, Pimenta IDSF, de Araújo IDT, et al. Is rituximab effective for systemic sclerosis? A systematic review and meta-analysis. *Adv Rheumatol*. 2021;61(1):15. doi: 10.1186/s42358-021-00170-y
30. Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser SM, Hermann J, Meilinger M, Demel U, Stradner MH, et al. Decrease in autoantibody titres during long-term treatment of scleroderma with rituximab: A promising surveillance marker of therapy? *Scand J Rheumatol*. 2015;44(6):519-520. doi: 10.3109/03009742.2015.1069888
31. Bonroy C, Smith V, Deschepper E, De Keyser F, Devreese K. Specific antinuclear antibody level changes after B cell depletion therapy in systemic sclerosis are associated with improvement of skin thickening. *J Rheumatol*. 2016;43(1):247-249. doi: 10.3899/jrheum.150105
32. Ebata S, Yoshizaki A, Fukasawa T, Miura S, Takahashi T, Sumida H, et al. Rituximab therapy is more effective than cyclophosphamide therapy for Japanese patients with anti-topoisomerase I-positive systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *J Dermatol*. 2019;46(11):1006-1013. doi: 10.1111/1346-8138.15079
33. Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE; Scleroderma Algorithm Group. Treatment algorithms for systemic sclerosis according to experts. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(11):1820-1828. doi: 10.1002/art.40560
34. Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S, Bencivelli W, Silman AJ, D'Angelo S, et al. European multicentre study

- to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(6):592-598. doi: 10.1136/ard.60.6.592
35. Kahaleh MB, Sultany GL, Smith EA, Huffstutter JE, Loadholt CB, LeRoy EC. A modified scleroderma skin scoring method. *Clin Exp Rheumatol*. 1986;4(4):367-369.
 36. Elhai M, Boubaya M, Distler O, Smith V, Matucci-Cerinic M, Alegre Sancho JJ, et al.; for EUSTAR network. Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with rituximab in contemporary practice: A prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(7):979-987. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214816
 37. Hughes M, Denton CP, Khanna D. Rituximab for the treatment of systemic sclerosis-interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(2):489-491. doi: 10.1093/rheumatology/keaa675
 38. Tang R, Yu J, Shi Y, Zou P, Zeng Z, Tang B, et al. Safety and efficacy of Rituximab in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2020;83:106389. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106389
 39. Cambridge G, Leandro MJ, Teodorescu M, Manson J, Rahman A, Isenberg DA, et al. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: Effect on autoantibody and antimicrobial antibody profiles. *Arthritis Rheum*. 2006;54(11):3612-3622. doi: 10.1002/art.22211
 40. Lazarus MN, Turner-Stokes T, Chavele KM, Isenberg DA, Ehrenstein MR. B-cell numbers and phenotype at clinical relapse following rituximab therapy differ in SLE patients according to anti-dsDNA antibody levels. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(7):1208-1215. doi: 10.1093/rheumatology/ker526
 41. Tew GW, Rabbee N, Wolslegel K, Hsieh HJ, Monroe JG, Behrens TW, et al. Baseline autoantibody profiles predict normalization of complement and anti-dsDNA autoantibody levels following rituximab treatment in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010;19(2):146-157. doi: 10.1177/0961203309350752
 42. Цаян МЭ, Торгашина АВ, Александрова ЕН, Соловьев СК, Насонов ЕЛ. Антитела к компоненту C1q комплемента у больных системной красной волчанкой на фоне лечения ритуксимабом. *Терапевтический архив*. 2013;85(5):53-59. [Tsianian ME, Torgashina AV, Aleksandrova EN, Solov'ev SK, Nasonov EL. Anti-C1q antibodies in patients with systemic lupus erythematosus treated by rituximab. *Terapevticheskii arkhiv*. 2013;85(5):53-59 (In Russ.)].
 43. Cambridge G, Leandro MJ, Lahey LJ, Fairhead T, Robinson WH, Sokolove J. B cell depletion with rituximab in patients with rheumatoid arthritis: Multiplex bead array reveals the kinetics of IgG and IgA antibodies to citrullinated antigens. *J Autoimmun*. 2016;70:22-30. doi: 10.1016/j.jaut.2016.03.010
 44. Modi S, Soejima M, Levesque MC. The effect of targeted rheumatoid arthritis therapies on anti-citrullinated protein autoantibody levels and B cell responses. *Clin Exp Immunol*. 2013;173(1):8-17. doi: 10.1111/cei.12114
 45. Lindenberg L, Spengler L, Bang H, Dörner T, Maslyanskiy AL, Lapin SV, et al. Restrictive IgG antibody response against mutated citrullinated vimentin predicts response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):206. doi: 10.1186/s13075-015-0717-z
 46. Cortazar FB, Pendergraft WF 3rd, Wenger J, Owens CT, Laliberte K, Niles JL. Effect of continuous B cell depletion with rituximab on pathogenic autoantibodies and total IgG levels in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(5):1045-1053. doi: 10.1002/art.40032
 47. van Dam LS, Dirikgil E, Bredewold EW, Ray A, Bakker JA, van Kooten C, et al. PR3-ANCA predict relapses in ANCA-associated vasculitis patients after rituximab. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(8):1408-1417. doi: 10.1093/ndt/gfaa066
 48. Heitz M, Carron PL, Clavarino G, Jouve T, Pinel N, Guebre-Egziabher F, et al. Use of rituximab as an induction therapy in anti-glomerular basement-membrane disease. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):241. doi: 10.1186/s12882-018-1038-7
 49. Uematsu-Uchida M, Ohira T, Tomita S, Satonaka H, Tojo A, Ishimitsu T. Rituximab in treatment of anti-GBM antibody glomerulonephritis: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(44):e17801. doi: 10.1097/MD.00000000000017801
 50. Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM, Bonegio RG, Malik FA, Erickson SB, et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(8):1543-1550. doi: 10.1681/ASN.2010111125
 51. Ruggerenti P, Debiec H, Ruggiero B, Chianca A, Pellé T, Gaspari F, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody titer predicts post-rituximab outcome of membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(10):2545-2558. doi: 10.1681/ASN.2014070640
 52. Arnold DM, Vrbensky JR, Karim N, Smith JW, Liu Y, Ivetic N, et al. The effect of rituximab on anti-platelet autoantibody levels in patients with immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2017;178(2):302-307. doi: 10.1111/bjh.14664
 53. Dierickx D, Kentos A, Delannoy A. The role of rituximab in adults with warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Blood*. 2015;125(21):3223-3229. doi: 10.1182/blood-2015-01-588392
 54. Yu L, Herold K, Krause-Steinrauf H, McGee PL, Bundy B, Pugliese A, et al.; Type 1 Diabetes TrialNet Anti-CD20 Study Group. Rituximab selectively suppresses specific islet antibodies. *Diabetes*. 2011;60(10):2560-2565. doi: 10.2337/db11-0674
 55. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, Hetland ML, Tarp U, et al. Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: Pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(9):1575-1580. doi: 10.1136/ard.2010.148759
 56. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, Tak PP, Wang J, Lei G, et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: A meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(3):329-336. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201117
 57. Porcelijn L, Huiskes E, Schipperus M, van der Holt B, de Haas M, Zwaginga JJ; Dutch HOVON 64 Study Group. Lack of detectable platelet autoantibodies is correlated with nonresponsiveness to rituximab treatment in ITP patients. *Blood*. 2017;129(25):3389-3391. doi: 10.1182/blood-2016-11-751719
 58. Wang YM, Yu YF, Liu Y, Liu S, Hou M, Liu XG. The association between antinuclear antibody and response to rituximab treatment in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Hematology*. 2020;25(1):139-144. doi: 10.1080/16078454.2020.1740430
 59. Crickx E, Weill JC, Reynaud CA, Mahévas M. Anti-CD20-mediated B-cell depletion in autoimmune diseases: Successes, failures and future perspectives. *Kidney Int*. 2020;97(5):885-893. doi: 10.1016/j.kint.2019.12.025
 60. Boonstra M, Bakker JA, Grummels A, Ninaber MK, Ajmone Marsan N, Wortel CM, et al. Association of anti-topoisomerase I antibodies of the IgM isotype with disease progression in anti-topoisomerase I-positive systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(11):1897-1904. doi: 10.1002/art.41403
 61. Simon D, Balogh P, Erdő-Bonyár S, Böröcz K, Minier T, Cziráj L, et al. Increased frequency of activated switched memory B cells and its association with the presence of pulmonary fibrosis in diffuse cutaneous systemic sclerosis patients. *Front Immunol*. 2021;12:686483. doi: 10.3389/fimmu.2021.686483
 62. Leandro MJ. B-cell subpopulations in humans and their differential susceptibility to depletion with anti-CD20 monoclonal antibodies. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(Suppl 1):S3. doi: 10.1186/ar3908
 63. Wilk E, Witte T, Marquardt N, Horvath T, Kalippke K, Scholz K, et al. Depletion of functionally active CD20+ T cells by rituximab treatment. *Arthritis Rheum*. 2009;60(12):3563-3571. doi: 10.1002/art.24998. PMID: 19950291
 64. Eggleton P, Bremer E, Tarr JM, de Bruyn M, Helfrich W, Kendall A, et al. Frequency of Th17 CD20+ cells in the peripheral blood of rheumatoid arthritis patients is higher compared to healthy subjects. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(6):R208. doi: 10.1186/ar3541

65. van de Veerdonk FL, Lauwerys B, Marijnissen RJ, Timmermans K, Di Padova F, Koenders MI, et al. The anti-CD20 antibody rituximab reduces the Th17 cell response. *Arthritis Rheum.* 2011;63(6):1507-1516. doi: 10.1002/art.30314
66. Kuwana M, Medsger TA Jr, Wright TM. Analysis of soluble and cell surface factors regulating anti-DNA topoisomerase I autoantibody production demonstrates synergy between Th1 and Th2 autoreactive T cells. *J Immunol.* 2000;164(12):6138-6146. doi: 10.4049/jimmunol.164.12.6138
67. Hasegawa M, Hamaguchi Y, Yanaba K, Bouaziz JD, Uchida J, Fujimoto M, et al. B-lymphocyte depletion reduces skin fibrosis and autoimmunity in the tight-skin mouse model for systemic sclerosis. *Am J Pathol.* 2006;169(3):954-966. doi: 10.2353/ajpath.2006.060205
68. Bosello S, De Santis M, Lama G, Spanò C, Angelucci C, Toluoso B, et al. B cell depletion in diffuse progressive systemic sclerosis: safety, skin score modification and IL-6 modulation in an up to thirty-six months follow-up open-label trial. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(2):R54. doi: 10.1186/ar2965
69. She YX, Yu QY, Tang XX. Role of interleukins in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Cell Death Discov.* 2021;7(1):52. doi: 10.1038/s41420-021-00437-9
70. Ананьева ЛП. Перспективы применения тоцилизумаба при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(6):632-640. [Ananyeva LP. Prospects for using tocilizumab in systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(6):632-640 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-632-640
71. Shima Y. The benefits and prospects of interleukin-6 inhibitor on systemic sclerosis. *Mod Rheumatol.* 2019;29(2):294-301. doi: 10.1080/14397595.2018.1559909

Ананьева Л.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3248-6426>
Гарзанова Л.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5012-0540>
Конева О.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3650-7658>
Старовойтова М.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1004-9647>
Десинова О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0283-9681>
Овсянникова О.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2667-4284>
Шаяхметова Р.У. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4688-9637>
Черкасова М.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3246-1157>
Алексанкин А.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6686-0896>
Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Участие полиморфизмов генов *TNF*, *CRP* и *SAI1* в формировании предрасположенности к развитию анкилозирующего спондилита и его клинических проявлений

М.Ю. Крылов¹, И.А. Гусева¹, К.В. Сахарова¹, Е.Ю. Самаркина¹, Ш.Ф. Эрдес¹,
Н.В. Коновалова², Д.А. Варламов²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной биотехнологии» 127550, Российская Федерация, Москва, ул. Тимирязевская, 42

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

²All-Russian Research Institute of Agricultural Biotechnology 127550, Russian Federation, Moscow, Timiryazevskaya str., 42

Контакты: Крылов Михаил Юрьевич, mekry@yandex.ru
Contacts: Mikhail Krylov, mekry@yandex.ru

Поступила 10.11.2021
Принята 31.12.2021

Цель исследования — изучить участие полиморфизмов генов *TNF* (-308G/A, rs1800629), *CRP* (+1846C/T, rs1205) и *SAI1* (-13T/C, rs12218) в формировании предрасположенности к развитию анкилозирующего спондилита (АС) и клинических фенотипов АС.

Материалы и методы. В исследование были включены 122 пациента с диагнозом АС, соответствующим модифицированным Нью-Йоркским критериям. 109 (89,3%) из них были позитивны по HLA-B*27. Периферический артрит выявлен у 71 (58,2%), энтезиты — у 92 (75,4%), коксит — у 82 (67,2%) больных. Все пациенты имели высокую степень активности по BASDAI, который в среднем составлял 5,6±1,2. В контрольную группу вошли 142 практически здоровых донора крови. Полиморфизмы были изучены с помощью аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. Обнаружены статистически значимые различия по частоте генотипов и аллелей полиморфизма -308G/A гена *TNF* а также аллелей полиморфизма -13T/C гена *SAI1* между пациентами и контрольной группой ($p=0,01$, $p=0,01$ и $p=0,03$ соответственно). Логистический регрессионный анализ показал, что присутствие не менее одного аллеля -308A в генотипе пациента снижало риск развития АС в 4,4 раза по сравнению с генотипом GG ($p=0,01$). У носителей генотипа GA вероятность предрасположенности к развитию энтезитов была в 2,2 раза ниже по сравнению с носителями генотипа GG ($p=0,01$). Установлена связь полиморфизма +1846C/T гена *CRP* с предрасположенностью к периферическому артриту. Носительство аллеля T в 2 раза повышало предрасположенность к артриту по сравнению с аллелем C ($p=0,02$). Носительство не менее одного аллеля rs12218 C гена *SAI1* в 2 раза повышало предрасположенность к АС ($p=0,01$).

Заключение. Полученные данные подтверждают участие полиморфизмов генов *TNF* (-308G/A, rs1800629), *CRP* (+1846C/T, rs1205) и *SAI1* (-13T/C, rs12218) в формировании предрасположенности к развитию АС. Полиморфизм гена *TNF* ассоциирован с возникновением энтезитов, а полиморфизм гена *CRP* — с предрасположенностью к периферическому артриту.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, полиморфизм, гены *TNF*, *CRP*, *SAI1*, энтезиты, периферический артрит

Для цитирования: Крылов МЮ, Гусева ИА, Сахарова КВ, Самаркина ЕЮ, Эрдес ШФ, Коновалова НВ, Варламов ДА. Участие полиморфизмов генов *TNF*, *CRP* и *SAI1* в формировании предрасположенности к развитию анкилозирующего спондилита и его клинических проявлений. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):64–71.

INVOLVEMENT OF POLYMORPHISMS OF *TNF*, *CRP* AND *SAI1* GENES IN THE PREDISPOSITION TO THE DEVELOPMENT OF ANKYLOSING SPONDYLITIS AND ITS CLINICAL MANIFESTATIONS

Mikhail Yu. Krylov¹, Irina A. Guseva¹, Ksenia V. Sakharova¹, Elena Yu. Samarkina¹, Shandor F. Erdes¹,
Nina V. Kononova², Dmitry A. Varlamov²

Objective. To study the involvement of the rs1800629 G/A polymorphisms of the *TNF-α* gene, rs1205C/T of the *CRP* gene, and rs12218T/C of the *SAI1* gene in the predisposition to ankylosing spondylitis (AS) and their role in the formation of clinical phenotypes of AS.

Materials and methods. 122 patients with AS were included in the study. All patients had a diagnosis of AS based on the modified New York criteria. The presence of the HLA-B27 antigen was detected in 109 (89.3%) patients, the presence of peripheral arthritis — in 71 (58.2%), enthesitis — in 92 (75.4%), coxitis — in 82 (67.2%) patients. All patients had a high degree of activity with an average BASDAI index of 5.6±1.2. The control group consisted of 142 healthy blood donors. Polymorphisms were studied using allele-specific real-time polymerase chain reaction (RT-PCR).

Results. Significant differences were found in the frequencies of genotypes and alleles of the -308G/A polymorphism of the *TNF* gene and the frequencies of alleles of the rs12218 T/C polymorphism of the *SAI1* gene between patients and the control group ($p=0,01$, $p=0,01$ and $p=0,03$ respectively). Logistic regression analysis showed that the presence of at least one -308A allele in the patient's genotype reduced the risk of developing AS by 4.4 times compared with the GG genotype ($p=0,006$). In carriers of the GA genotype, the probability of a predisposition to the development of enthesitis was 2.2 times lower than in carriers of the GG genotype ($p=0,01$). The relationship between the rs1205 polymorphism of the *CRP* gene and the predisposition to peripheral arthritis has been established. Carriage of the rs1205T allele doubled the susceptibility to arthritis compared with the rs1205C allele ($p=0,013$). Carriage of at least one rs12218C allele of the *SAI1* gene doubled the susceptibility to AS ($p=0,018$).

Conclusion. The data obtained confirm the involvement of polymorphisms rs1800629 of the *TNF* gene, rs1205 of the *CRP* gene, and rs12218 of the *SAI1* gene in the predisposition to AS. *TNF* gene polymorphism is associated with the formation of the clinical phenotype of enthesitis, and *CRP* gene polymorphism is associated with a predisposition to peripheral arthritis.

Key words: ankylosing spondylitis, polymorphism, *TNF- α* gene, *CRP* gene, *SAAI* gene, enthesitis, peripheral arthritis

For citation: Krylov MYu, Guseva IA, Sakharova KV, Samarkina EYu, Erdes ShF, Kononova NV, Varlamov DA. Involvement of polymorphisms of *TNF*, *CRP* and *SAAI* genes in the predisposition to the development of ankylosing spondylitis and its clinical manifestations. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(1):64–71 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2022-64-71

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных сочленений и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1]. По своей природе АС является мультифакториальным заболеванием, в этиопатогенезе которого, помимо средовых параметров, большую роль играют наследственные факторы, в том числе генетическая предрасположенность [2].

Семейные и близнецовые исследования показали четкую наследственную природу АС, сопровождающуюся сильной связью с лейкоцитарным антигеном HLA-B27, который относится к антигенам/генам локуса В класса I системы HLA [3]. При этом АС развивается только у 1–5% носителей HLA-B27, что указывает на существование других, не-HLA-B27-генетических детерминант, участвующих в формировании предрасположенности к этому заболеванию [4, 5].

Фактор некроза опухоли α (ФНО- α) — это многофункциональный провоспалительный цитокин, синтезируемый в основном моноцитами и макрофагами и кодируемый геном *TNF* (Tumor Necrosis Factor). Важная роль ФНО- α при воспалении и его связь с АС, а также картирование гена *TNF* в области МНС класса III (между локусами HLA-B и HLA-DR) вызвали большой интерес среди исследователей, предполагая наличие определенной связи вариантов этого гена с восприимчивостью к заболеванию. К настоящему времени в промоторной области гена *TNF* идентифицировано несколько однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), среди которых лучше всего изучен ОНП -308G/A (rs1800629). В нем имеется замена нуклеотида G на нуклеотид A в положении -308 последовательности промоторной области гена [6]. В нескольких исследованиях изучался потенциальный вклад полиморфизма -308G/A гена *TNF* в предрасположенность к АС, однако результаты этих работ не позволяют однозначно оценить наличие связи между ними [7, 8]. Одним из биологических эффектов ФНО- α , помимо цитотоксической активности, является его иммуномодулирующее действие на гранулоциты, макрофаги и гепатоциты, приводящее к усилению продукции острофазовых факторов, включая С-реактивный белок (СРБ) и сывороточный амилоидный белок А (САА).

СРБ является наиболее чувствительным лабораторным маркером инфекции, воспаления и тканевого повреждения [9], который синтезируется гепатоцитами в результате стимуляции интерлейкином 6. Увеличение концентрации СРБ в сыворотке крови отмечено у 50–54% больных АС [10], и этот показатель входит в число классификационных критериев ASAS для аксиального спондилоартрита [11, 12].

В ряде больших по выборке ассоциативных исследований было показано, что значительная часть межиндивидуальной вариабельности воспалительных биомаркеров, включая СРБ, генетически детерминирована [13, 14]. Однако имеющиеся данные довольно противоречивы. Установлено, что наиболее изученный полиморфизм +1846C/T (rs1205)

гена *CRP* (C-Reactive Protein) был ассоциирован с уровнями СРБ. J. Shen и соавт. [15] установили, что носительство минорного аллеля rs1205 Т ассоциировано с низкими уровнями СРБ среди белых американцев. Е. Wypasek и соавт. [16] обнаружили связь минорного аллеля rs1205 Т с высокими уровнями СРБ среди больных со стенозом аортального клапана по сравнению с мажорным rs1205 СС генотипом. В наших исследованиях, проведенных ранее, отмечалась связь повышенных уровней СРБ с фенотипами системной склеродермии: диффузной формой, длительностью дебюта, серопозитивностью по антителам к топоизомеразе I и генетическими вариантами полиморфизма rs1205 C/T гена *CRP* [17]. Высокий риск развития АС был показан у носителей генотипа СС другого полиморфизма rs3091244 C/T гена *CRP* [18].

Уровень САА коррелирует с концентрацией липопротеинов высокой плотности. Содержание САА в сыворотках больных АС значительно выше, чем у здоровых лиц, и статистически значимо коррелирует с клинико-лабораторными показателями воспалительной активности заболевания (скоростью оседания эритроцитов (СОЭ), СРБ и оценкой по Батскому индексу активности АС (BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)) [19–21]. Концентрация САА в плазме при острых воспалительных состояниях *in vivo* может увеличиваться в 1000 раз [21]. Повышение исходного уровня САА у больных АС в сочетании с увеличением концентрации СРБ служит предиктором хорошего ответа на терапию ингибиторами ФНО- α [22]. В ранее проведенных исследованиях было показано, что полиморфизм -13T/C (rs12218) гена *SAAI* (Serum Amyloid A1) был связан с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний: увеличением толщины комплекса «интима — медиа» сонных артерий [23], снижением содержания липопротеина высокой плотности С [24] и лодыжечно-плечевого индекса [25]. Концентрация САА при этих заболеваниях является более чувствительным маркером воспаления, чем уровень СРБ. Мы предположили, что полиморфизм rs12218 гена *SAAI* также может быть связан с предрасположенностью к АС и ассоциированных с ним клинических фенотипов.

Цель исследования состояла в изучении роли полиморфизмов генов *TNF* (-308G/A, rs1800629), *CRP* (+1846C/T, rs1205) и *SAAI* (-13T/C, rs12218) в формировании предрасположенности к развитию анкилозирующего спондилита и клинических фенотипов АС.

Материалы и методы

В исследование было включено 122 пациента с АС, находившихся на лечении в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2020 г. Все больные имели диагноз АС, соответствующий модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 года [26]. Для выявления и определения стадии сакроилиита использовались рекомендации ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой [27]. Все пациенты обследовались согласно рекомендациям Экспертной группы по спондилоартритам Ассоциации ревматологов России [28]. СОЭ

Таблица 1. Характеристика больных

Показатели	Значение
Мужчины/женщины, <i>n</i>	70/52
Возраст (годы), <i>M</i> ± <i>σ</i>	
на момент включения в исследование	38,3±12,8
на момент начала заболевания	23,8±9,6
BASDAI, <i>M</i> ± <i>σ</i>	5,6 ± 1,3
ASDAS-CPB <i>M</i> ± <i>σ</i>	2,9±0,9
COЭ (мм/ч), <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили]	16 [7; 34]
CPB (мг/л), <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили]	6,7 [6,7; 23,6]
SAAI (мг/л), <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили]	12 [11,6; 60,3]
HLA-B*27+, <i>n</i> (%)	109 (89,3)
Периферический артрит, <i>n</i> (%)	71 (58,2)
Энтезит, <i>n</i> (%)	92 (75,4)
Коксит, <i>n</i> (%)	82 (67,2)

Примечание: BASDAI – Батский индекс активности анкилозирующего спондилита (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index); ASDAS-CPB – индекс активности анкилозирующего спондилита с С-реактивным белком (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score); COЭ – скорость оседания эритроцитов; CPB – С-реактивный белок; SAAI – serum amyloid A1

определялась с помощью метода Вестергрена, уровни CPB и САА – иммунофлуориметрическим методом.

Общая клинико-лабораторная характеристика больных представлена в таблице 1.

Данные по распределению генотипов гена *TNF* (rs1800629) в контрольной группе, в которую включен 301 здоровый неродственный донор крови в возрасте от 18 до 76 лет, были взяты из статьи Д.Д. Абрамова и соавт. [29]. Контрольную группу (наши данные) для генетического анализа полиморфизма гена *CRP* составили 142 здоровых субъекта, для анализа полиморфизма гена *SAAI* – 95 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту, жителей Москвы и Московской области. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Генетический анализ

У всех участников исследования при поступлении в клинику были взяты образцы венозной крови. ДНК от 122 больных и 142 здоровых индивидов выделена из свежих или замороженных образцов крови. Полиморфизмы генов *TNF*, *CRP* и *SAAI* изучались с помощью аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени. Полиморфизм rs1800629 гена *TNF* был изучен с помощью коммерческого набора компании «Синтол», согласно рекомендациям производителя. Полиморфизмы rs1205 гена *CPB* и rs12218 гена *SAAI* были исследованы с помощью наборов, разработанных по нашей просьбе компанией «Синтол».

Статистический анализ

Различия в распределении частот генотипов и аллелей среди пациентов и контрольных лиц были анализированы с помощью критерия χ^2 . Проводилась проверка распределения частот аллелей для выявления соответствия закону Харди – Вайнберга. Клинические фенотипы были представлены как дихотомические переменные. Для сравнения нормальных распределений использовался *post hoc*

анализ дисперсии ANOVA, или критерий Стьюдента, или χ^2 , результаты представлены как средние ± стандартное отклонение (*M*±*σ*). Для каждого полиморфизма были рассчитаны отношения шансов (ОШ) с 95%-м доверительными интервалами (ДИ) предрасположенности к АС и клиническим фенотипам в зависимости от носительства исследованных генотипов или аллелей. При малых значениях вариабельностей был использован критерий Фишера. Для количественных показателей с ненормальным распределением использовали непараметрический метод анализа Манна – Уитни. Уровень $p < 0,05$ считали статистически значимым. Анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

Ассоциация полиморфизмов генов *TNF*

(-308G/A, rs1800629), *CRP* (+1846C/T, rs1205) и *SAAI* (-13T/C, rs12218)

Распределение генотипов и аллелей полиморфизмов исследованных генов среди больных и в контрольной группе представлено в таблице 2. Распределение генотипов среди пациентов АС соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ($p > 0,05$).

Полиморфизм -308G/A (rs1800629) гена *TNF* у пациентов с АС

Обнаружены статистически значимые различия в частотах генотипов и аллелей полиморфизма -308G/A ($p = 0,01$ и $p = 0,01$ соответственно) между пациентами и контрольной группой. Выявлены более высокая частота аллеля -308G среди пациентов по сравнению с контролем (93% и 86%) и более низкая частота аллеля -308A у больных по сравнению с контролем (7% и 14% соответственно; $p = 0,01$). У пациентов чаще выявлялся гомозиготный генотип GG (86%) и реже – гетерозиготный GA (14%) по сравнению с контролем (73,1% и 25,9% соответственно). Логистический регрессионный анализ показал, что носительство хотя бы одного аллеля -308A (генотипы AA+GA) ассоциировано со снижением риска развития АС в 4,6 раза по сравнению с генотипом GG (ОШ=0,46; $p = 0,006$). Эти результаты свидетельствуют о том, что присутствие минорного -308 A аллеля в генотипе может обладать протективным эффектом в отношении восприимчивости к АС.

Полиморфизм +1846C/T (rs1205) гена *CRP* у пациентов с АС

Не обнаружено статистически значимых различий в распределении частот аллелей полиморфизма rs1205C/T гена *CRP* между группой пациентов и контролем. Однако частота минорного генотипа TT у больных была выше, чем в контрольной группе (16,5% и 8,0% соответственно), и его носительство в 2,36 раза повышало риск развития АС (ОШ=2,36; $p = 0,04$).

Полиморфизм -13T/C (rs12218) гена *SAAI* у пациентов с АС

Обнаружены статистически значимые различия в частотах аллелей полиморфизма rs12218 T/C гена *SAAI* ($p = 0,035$). Логистический регрессионный анализ показал, что носительство по крайней мере одного минорного аллеля 12218 C (генотипы CC+TC) в 2,1 раза увеличивает риск

Таблица 2. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизмов генов *TNF*, *CRP* и *SAA1* в русской когорте пациентов с АС

Генотипы/аллели	АС, <i>n</i> (%)	Контроль, <i>n</i> (%)	ОШ [95% ДИ]	<i>p</i>
<i>TNF</i> (rs1800629)				
Генотипы	<i>n</i> =122	<i>n</i> =301 [#]		
GG	105 (86,0)	220 (73,1)	1,00 (референс)	
GA	17 (14,0)	78 (25,9)	0,46 [0,24–0,84]	0,011
AA	0 (0,0)	3 (1,0)	–	
GA+AA	17 (14,0)	81 (26,9)	0,44 [0,23–0,80]	0,01
Аллели	2 <i>n</i> =244	2 <i>n</i> =602		
G	227 (93,0)	518 (86,0)	1,00	
A	17 (7,0)	84 (14,0)	0,46 [0,25–0,81]	0,01
<i>CRP</i> (rs1205)				
Генотипы	<i>n</i> =122	<i>n</i> =142		
CC	48 (39,7)	63 (44,0)	1,00 (референс)	
CT	53 (43,8)	68 (48,0)	1,02 [0,59–1,78]	0,9
TT	20 (16,5)	11 (8,0)	2,36 [1,02–5,64]	0,04
Аллели	2 <i>n</i> =244	2 <i>n</i> =284		
C	149 (61,6)	194 (68,3)	1,00 (референс)	
T	93 (38,4)	90 (31,7)	1,35 [0,92–1,96]	0,1
<i>SAA1</i> (rs12218)				
Генотипы	<i>n</i> =122	<i>n</i> =95		
TT	30 (24,6)	39 (41,1)	1,00 (референс)	
TC	67 (54,9)	42 (44,2)	2,07 [1,07–4,01]	0,03
CC	25 (20,5)	14 (14,7)	2,32 [0,97–5,55]	0,06
CC+TC	93 (76,2)	56 (58,9)	2,16 [1,16–4,02]	0,01
Аллели	2 <i>n</i> =244	2 <i>n</i> =190		
T	127 (52,0)	120 (62,5)	1,00 (референс)	
C	117 (48,0)	70 (36,8)	1,58 [1,05–2,37]	0,03

Примечание: АС – анкилозирующий спондилит; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; [#] – данные из статьи Д.Д. Абрамова и соавт. [29]; жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты

Таблица 3. Распределение генотипов полиморфизмов генов *TNF* и *CRP* в зависимости от клинических проявлений АС

Клинические проявления	Гены и генотипы			ОШ [95% ДИ], <i>p</i>
	<i>TNF</i> (rs1800629)			
	GG, <i>n</i> (%)	GA, <i>n</i> (%)	AA, <i>n</i> (%)	
Энтезит (+), <i>n</i> =92	84 (91,3)	8 (8,7)	0 (0,0)	0,22 [0,07-0,75] <i>p</i>=0,003 (для GA vs GG)
Энтезит (–), <i>n</i> =30	21 (70,0)	9 (30,0)	0 (0,0)	
Артрит (+), <i>n</i> =71	59 (83,1)	12 (16,9)	0 (0,0)	>0,05
Артрит (–), <i>n</i> =51	46 (90,2)	5 (9,8)	0 (0,0)	
Коксит (+), <i>n</i> =82	67 (81,7)	15 (18,3)	0 (0,0)	>0,05
Коксит (–), <i>n</i> =40	38 (90,0)	2 (10,0)	0 (0,0)	
Клинические проявления	<i>CRP</i> (rs1205)			ОШ [95% ДИ], <i>p</i>
	CC, <i>n</i> (%)	CT, <i>n</i> (%)	TT, <i>n</i> (%)	
Энтезит (+), <i>n</i> =92	36 (32,7)	43 (46,7)	13 (14,1)	>0,05
Энтезит (–), <i>n</i> =30	12 (40,0)	11 (36,7)	7 (23,3)	
Артрит (+), <i>n</i> =71	23 (32,4)	32 (45,1)	16 (22,5)	3,42 [0,98–13,08]
Артрит (–), <i>n</i> =51	25 (49,0)	22 (43,1)	4 (7,8)	0,056 (для TT+ CT vs CC)
				1,97 [1,11–3,50]
Коксит (+), <i>n</i> =82	33 (40,2)	34 (41,5)	15 (18,3)	>0,05
Коксит (–), <i>n</i> =40	15 (37,5)	20 (50,0)	5 (12,5)	

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; (+) – присутствие энтезита, артрита или коксита; (–) – отсутствие энтезита, артрита или коксита; жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты

наличия предрасположенности к АС (ОШ=2,16; $p=0,01$). Сходный показатель риска был установлен и при сравнении частот С и Т (ОШ=1,58; $p=0,01$).

Участие полиморфизмов генов *TNF*, *CRP* и *SAI1* в развитии клинических проявлений заболевания

Изучалась роль полиморфизмов в формировании таких клинических проявлений АС, как периферический артрит, энтезит и коксит (табл. 3). Все больные были разделены на группы с наличием (+) и отсутствием (–) энтезита, артрита и коксита. По таким показателям, как пол, возраст начала, длительность болезни, активность по BASDAI и индексу активности анкилозирующего спондилита с СРБ (ASDAS-СРБ, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), группы были сопоставимыми.

Проведенный анализ установил статистически значимую ассоциацию полиморфизма -308G/A с наличием энтезитов. Частота генотипа GA в группе энтезит (+) была статистически значимо ниже, чем в альтернативной группе (8,7% и 30,0% соответственно; $p=0,003$). Протективный эффект для носителей генотипа GA соответствовал ОШ=0,22. Носительство мутантного аллеля -308A почти в 2,1 раза снижало риск развития энтезитов (ОШ=0,21; $p=0,006$). Суммируя полученные результаты, можно сказать, что минорный аллель -308A гена *TNFA* в 4,6 раза снижает риск предрасположенности к АС и в 2,1 раза – риск развития ассоциированного с ним энтезита.

Аналогичный анализ не выявил статистически значимых ассоциаций -308G/A полиморфизма с наличием артрита и коксита.

При изучении роли полиморфизма rs1205C/T гена *CRP* в формировании клинической картины АС выявлена его связь с наличием периферического артрита. Частоты генотипов CC, CT и TT в группе артрит (+) составляли 32,4%, 45,1% и 22,5% соответственно и статистически значительно отличались от соответствующих частот в группе артрит (–) – 49,0%, 43,1% и 7,8% соответственно ($p=0,049$). Частота гомозиготного мутантного генотипа 1205TT была выше в группе пациентов с артритом, однако различия не достигали статистической значимости ($p=0,056$). При анализе частот аллелей было установлено, что в группе с артритами носительство мутантного аллеля 1205T почти в 2 раза повышает риск развития периферического артрита по сравнению с группой без артрита (ОШ=1,97; $p=0,02$).

Проведенный анализ не установил статистически значимых ассоциаций полиморфизма rs1205C/T гена *CRP* с наличием энтезитов или коксита (табл. 2).

Нам не удалось найти ассоциаций полиморфных вариантов rs12218 гена *SAI1* с изученными внеаксиальными клиническими проявлениями АС (данные не представлены).

Обсуждение

Ген *TNF* кодирует один из наиболее сильных провоспалительных цитокинов и является иммуномодулятором деструкции суставов. Благодаря его локализации в регионе МНС, в непосредственной близости от локуса HLA-B, он является важным кандидатом для определения генетической предрасположенности к воспалительным ревматическим заболеваниям, таким как АС. Связь полиморфизма -308G/A гена с АС изучалась довольно интенсивно, но исследования показали противоречивые результаты [7, 8, 30–36], что побудило нас провести настоящее исследование.

Ранее исследований, посвященных изучению связи полиморфизма -308G/A гена *TNF* с предрасположенностью к развитию АС, в России не проводилось.

В изученной когорте пациентов с АС мы обнаружили статистически значимые различия в частотах генотипов и аллелей полиморфизма -308G/A гена *TNF* между пациентами и контрольной группой. У пациентов была выявлена низкая частота аллеля -308A (обнаружен только гетерозиготный генотип GA; гомозиготный генотип AA отсутствовал), и носительство этого аллеля было ассоциировано со сниженным в 4,6 раза риском развития АС по сравнению с генотипом GG, что позволяет считать аллель -308A протективным. Наши данные согласуются с результатами, полученными болгарскими коллегами, которые изучили 58 пациентов с АС и нашли статистически значимые различия в частотах генотипов и аллелей полиморфизма -308G/A гена *TNF* по сравнению с контролем и также выявили протективный эффект аллеля -308A [35]. Было показано, что присутствие -308A аллеля в генотипе пациента в 3,3 раза снижало риск развития АС по сравнению с -308GG генотипом. Эти данные свидетельствуют о том, что в болгарской популяции аллель -308A является защитным фактором. Помимо этого, он был связан с ранним возрастом возникновения АС (до 29 лет) и высокой активностью заболевания (BASDAI $\geq$ 4). Описана также протективная роль аллеля A в полиморфизмах -238G/A и -308G/A гена *TNF* при АС [7, 33, 34]. Другие данные были получены в исследовании F. McGarry и соавт. [8], которые при обследовании 167 больных обнаружили повышенную частоту аллеля -308G у HLA-B27-позитивных пациентов из Северной Шотландии. Сходные данные приводят G. Vargas-Alarcon и соавт. [37], наблюдавшие 116 мексиканских больных АС. В других работах связь полиморфизма -308G/A с АС не обнаружена [30, 31, 32]. Мы не выявили статистически значимых различий по возрасту начала АС и активности АС по BASDAI между пациентами с носительством генотипа -308GA и генотипа -308GG.

Кроме того, в настоящем исследовании было установлено, что носительство мутантного генотипа 1205TT гена *CRP* в 2,36 раза повышает риск развития АС ($p=0,04$). Мы также оценили роль полиморфизма rs12218 гена *SAI1* в формировании предрасположенности к АС. Исследований, посвященных изучению роли гена *SAI1* в развитии АС, крайне мало [38]. Мы установили, что носительство по крайней мере одного минорного аллеля 12218 С в 2,1 раза увеличивало риск развития АС в нашей когорте пациентов. Эти данные согласуются с результатами последнего исследования, в котором было показано большое значение мутантного аллеля 12218 С в формировании предрасположенности к клиническим вариантам ювенильно идиопатического артрита [39]. Основная часть работ по изучению роли гена *SAI1* сконцентрирована на средиземноморской лихорадке и амилоидозе. Показано, что повышенные уровни САА ассоциированы с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний [40].

В настоящем исследовании была изучена связь полиморфизмов трех генов с формированием у пациентов внепозвоночных клинических фенотипов, ассоциированных с АС. Наиболее распространенные внесуставные проявления при АС представлены увеитом, заболеваниями кишечника, поражением сердца, легких, кожи, костей и почек. Мы впервые установили, что у больных АС при наличии клинического фенотипа – энтезита – частота генотипа

GA была ниже, чем у пациентов без энтезита. У носителей генотипа -308GA энтезит развивался в 2,2 раза реже, чем при его отсутствии (ОШ=0,22; $p=0,01$). Наши результаты подтверждают данные авторов, которые показали, что минорный аллель -308A также коррелировал с внеаксиальным клиническим проявлением в виде переднего увеита [41]. В другом исследовании генотип -308GA/AA обнаружен у 14% больных АС и был связан со снижением риска возникновения увеита и меньшей активностью заболевания [33]. В нашей когорте пациентов мы не выявили связи полиморфизма -308G/A с другими внеаксиальными клиническими проявлениями.

Предыдущие исследования показали связь полиморфизмов гена *CRP* с воспалительными изменениями. Так, полиморфизм rs3091244 гена *CRP* был связан с повышенным риском развития АС [18]. В голландском исследовании изучались влияние некоторых полиморфизмов в гене *CRP* на уровень СРБ и их связь с индексом активности BASDAI [42]. Авторы показали, что у больных АС с высокой активностью заболевания часто не наблюдается соответствующего высокого уровня СРБ. Уровни СРБ варьируют в зависимости от генотипа пациента. Носительство различных генетических вариантов может играть определенную роль у некоторых пациентов с низким уровнем СРБ.

В нашем исследовании было установлено, что носительство мутантного генотипа 1205TT в 2,36 раза повышает риск развития АС ($p=0,04$). Высокий риск возникновения АС был обнаружен у носителей генотипа дикого типа CC другого полиморфизма rs3091244 гена *CRP* [18]. Увеличение индекса ASDAS-СРБ было связано с аллелем rs3091244C [43]. При изучении роли полиморфизма rs1205C/T гена *CRP* в формировании ассоциированных с АС клинических фенотипов мы впервые выявили связь rs1205C/T с наличием периферического артрита у пациентов с АС. Носительство мутантного аллеля 1205T почти в 2 раза повышает риск развития периферического артрита ($p=0,013$). В других работах связь этого аллеля с воспалением оценивается неоднозначно [15, 16]. ASDAS-СРБ в группе артрит (+) был статистически значимо выше, чем в группе артрит (-) ($p<0,001$). Сходные результаты были получены в работе М. К. Aksoy и соавт. [43]. Повышение

ASDAS-СРБ было связано с аллелем С другого полиморфизма rs3091244C/T.

В нашей когорте пациентов мы не обнаружили связи изученного полиморфизма гена *SAAI* с внеаксиальными клиническими проявлениями у пациентов с АС. Вместе с тем в работе Y. Gozde и соавт. [38] было показано, что rs12218 гена *SAAI* статистически значимо чаще представлен у пациентов с АС, осложненным амилоидозом.

Заключение

Проведенное исследование подтвердило важную роль полиморфизма -308G>A гена *TNF* в формировании предрасположенности к АС. У пациентов была выявлена низкая частота аллеля -308A, и носительство этого аллеля было ассоциировано со снижением предрасположенности к АС в 4,6 раза по сравнению с генотипом GG, что позволяет считать этот аллель к протективным. У носителей генотипа -308GA вероятность развития энтезита была в 2,2 раза ниже, чем у не носителей. Показано, что полиморфизм rs1205C>T гена *CRP* также влияет на восприимчивость к АС. Присутствие мутантного генотипа 1205TT повышает риск развития АС в 2,4 раза, а аллель 1205T в 1,97 раза увеличивает вероятность развития периферического артрита. Также впервые показано участие полиморфизма гена *SAAI* в формировании предрасположенности к АС. Наличие мутантного аллеля 12218 С почти в 1,5 раза увеличивает вероятность развития АС.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Работа выполнена в рамках научной темы, регистрационный № НИОКТР АААА-А19-119021190147-6.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдеc ШФ. Развитие концепции спондилоартритов. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(5):474-476. [Erdes ShF. Spondyloarthritis: Evolution of a concept. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):474-476 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-474-476
2. van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum*. 1984;27(3):241-249. doi: 10.1002/art.1780270301-5
3. Brown MA, Laval SH, Brophy S, Calin A. Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:883-886.
4. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HL-A27. *Lancet*. 1973;1(7809):904-907. doi: 10.1016/s0140-6736(73)91360-3
5. Khan MA, Ball EJ. Genetic aspects of ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16:675-690.
6. Mugnier B, Balandraud N, Darque A, Roudier C, Roudier J, Revirion D. Polymorphism at position -308 of the tumor necrosis factor alpha gene influences outcome of infliximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(7):1849-1852. doi: 10.1002/art.11168
7. Höhler T, Schäper T, Schneider PM, Meyer zum Büschenfelde KH, Märker-Hermann E. Association of different tumor necrosis factor alpha promoter allele frequencies with ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. *Arthritis Rheum*. 1998;41(8):1489-1492. doi: 10.1002/1529-0131(199808)41:8<1489::AID-ART20>3.0.CO;2-5
8. McGarry F, Walker R, Sturrock R, Field M. The -308.1 polymorphism in the promoter region of the tumor necrosis factor gene is associated with ankylosing spondylitis independent of HLA-B27. *J Rheumatol*. 1999;26:1110-1116.
9. Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Рекомендации по лабораторной диагностике ревматических заболеваний Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2015. *Современная ревматология*. 2015;9(4):25-36. [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. The 2015 guidelines for the laboratory diagnosis of rheumatic diseases by the All Russian Public Organization «Association

- of Rheumatology of Russia». *Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(4):25-36 (In Russ.)). doi: 10.14412/1996-7012-2015-4-25-36
10. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum*. 2009;60(3):717-727. doi: 10.1002/art.24483
 11. Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): Classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):770-776. doi: 10.1136/ard.2009.108217
 12. 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
 13. Miller DT, Zee RY, Suk Danik J, Kozlowski P, Chasman DI, Lazarus R, et al. Association of common CRP gene variants with CRP levels and cardiovascular events. *Ann Hum Genet*. 2005;69(Pt 6):623-638. doi: 10.1111/j.1529-8817.2005.00210.x
 14. Ammitzbøll CG, Steffensen R, Bøgsted M, Hørslev-Petersen K, Hetland ML, Junker P, et al. CRP genotype and haplotype associations with serum C-reactive protein level and DAS28 in untreated early rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(5):475. doi: 10.1186/s13075-014-0475-3
 15. Shen J, Arnett DK, Parnell LD, Peacock JM, Lai CQ, Hixson JE, et al. Association of common C-reactive protein (CRP) gene polymorphisms with baseline plasma CRP levels and fenofibrate response: The GOLDN study. *Diabetes Care*. 2008;31(5):910-915. doi: 10.2337/dc07-1687
 16. Wypasek E, Potaczek D, Undas A. Association of the C-reactive protein gene (CRP) rs1205 C>T polymorphism with aortic valve calcification in patients with aortic stenosis. *Int J Mol Sci*. 2015;16(10):23745-23759. doi: 10.3390/ijms161023745
 17. Крылов МЮ, Ананьева ЛП, Гусева ИА, Конева ОА, Старовойтова МН, Самаркина ЕБ, и др. Связь уровней С-реактивного белка сыворотки с клиническими и серологическими фенотипами системной склеродермии и полиморфизмом rs1205 с/т гена С-реактивного белка. *PMЖ. Медицинское обозрение*. 2019;4(1):17-22. [Krylov MYu, Ananyeva LP, Guseva IA, Koneva OA, Starovoitova MN, Samarkina EB, et al. Association of the C-reactive protein levels with clinical and serological phenotypes of systemic scleroderma and CRP gene rs1205 C/T polymorphism. *RMJ. Medical Review*. 2019;4(1):17-22 (In Russ.)].
 18. Akbal A, Reşorlu H, Gökmen F, Savaş Y, Zateri Ç, Sargin B, et al. The relationship between C-reactive protein rs3091244 polymorphism and ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(1):43-48. doi: 10.1111/1756-185X.12619
 19. Eklund KK, Niemi K, Kovanen PT. Immune functions of serum amyloid A. *Crit Rev Immunol*. 2012;32(4):335-348. doi: 10.1615/CritRevImmunol.v32.i4.40
 20. Lange U, Boss B, Teichmann J, Klör HU, Neeck G. Serum amyloid A – An indicator of inflammation in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2000;19(4):119-122. doi: 10.1007/s002960050114
 21. Jung SY, Park MC, Park YB, Lee SK. Serum amyloid A as a useful indicator of disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Yonsei Med J*. 2007;48(2):218-224. doi: 10.3349/ymj.2007.48.2.218
 22. de Vries MK, van Eijk IC, van der Horst-Bruinsma IE, Peters MJ, Nurmohamed MT, Dijkmans BA, et al. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein level, and serum amyloid A protein for patient selection and monitoring of anti-tumor necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(11):1484-1490. doi: 10.1002/art.24838
 23. Xie X, Ma YT, Yang YN, Fu ZY, Li XM, Huang D, et al. Polymorphisms in the SAA1/2 gene are associated with carotid intima media thickness in healthy Han Chinese subjects: The Cardiovascular Risk Survey. *PLoS One*. 2010;5(11):e13997. doi: 10.1371/journal.pone.0013997
 24. Xie X, Ma YT, Yang YN, Fu ZY, Li XM, Ma X, et al. Association of genetic polymorphisms of serum amyloid protein A1 with plasma high density lipoproteins cholesterol. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2010;90(26):1824-1826.
 25. Xie X, Ma YT, Yang YN, Fu ZY, Li XM, Zheng YY, et al. Polymorphisms in the SAA1 gene are associated with ankle-to-brachial index in Han Chinese healthy subjects. *Blood Press*. 2011;20(4):232-238. doi: 10.3109/08037051.2011.566244
 26. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York Criteria. *Arthr Rheum*. 1984;27(4):361-368. doi: 10.1002/art.1780270401
 27. Смирнов АВ, Эрдеc ШФ. Оптимизация рентгенодиагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике – значимость обзорного снимка таза. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(2):175-181. [Smirnov AV, Erdes ShF. Optimization of X-ray diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice: Importance of a plain X-ray film of the pelvis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):175-181 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-175-181
 28. Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Годзенко АА, Лапшина СА, Ребров АП, Румянцева ОА, и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):344-350. [Dubinina TV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, Lapshina SA, Rebrov AP, Rumyantseva OA, et al. Guidelines for the assessment of disease activity and functional status in patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):344-350 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-344-350
 29. Абрамов ДД, Кофиади ИА, Хайтов МР, Сергеев ИВ, Трофимов ДЮ, Гудима ГО, и др. Особенности полиморфизма генов, регулирующих различные компоненты иммунного ответа, в русской популяции. *Российский аллергологический журнал*. 2012;9(6):72-75. [Abramov DD, Kofiadi IA, Khaitov MR, Sergeev IV, Trofimov DY, Gudima GO, et al. Population specific characteristics of genetic polymorphism within immune response genes in Russia. *Russian Journal of Allergology*. 2012;(6):72-75. (In Russ.)].
 30. Lee YH, Song GG. Lack of association of TNF-alpha promoter polymorphisms with ankylosing spondylitis: A meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(11):1359-1362. doi: 10.1093/rheumatology/kep260
 31. Bing Li, Wang P, Li H. The association between TNF-alpha promoter polymorphisms and ankylosing spondylitis: A meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2010;29(9):983-990. doi: 10.1007/s10067-010-1499-y
 32. Chung WT, Choe JY, Jang WC, Park SM, Ahn YC, Yoon IK, et al. Polymorphisms of tumor necrosis factor-α promoter region for susceptibility to HLA-B27-positive ankylosing spondylitis in Korean population. *Rheumatol Int*. 2011;31(9):1167-1175. doi: 10.1007/s00296-010-1434-1
 33. Nossent JC, Sagen-Johnsen S, Bakland G. Tumor necrosis factor-α promoter -308/238 polymorphism association with less severe disease in ankylosing spondylitis is unrelated to serum TNF-α and does not predict TNF inhibitor response. *J Rheumatol*. 2014;41(8):1675-1682. doi: 10.3899/jrheum.131315
 34. Shiau MY, Lo MK, Chang CP, Yang TP, Ho KT, Chang YH. Association of tumour necrosis factor alpha promoter polymorphisms with ankylosing spondylitis in Taiwan. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(4):562-563. doi: 10.1136/ard.2006.065888
 35. Manolova I, Ivanova M, Stoilov R, Rashkov R, Stanilova S. Association of single nucleotide polymorphism at position -308 of the tumor necrosis factor-alpha gene with ankylosing spondylitis

- and rheumatoid arthritis. *Biotechnol Biotechnol Equip.* 2014;28(6):1108-1114. doi: 10.1080/13102818.2014.972147
36. Hu N, Chen X, Wang S, Yuan G, Wang Q, Shu H, et al. The association of polymorphisms in TNF and ankylosing spondylitis in common population: A meta-analysis. *Eur Spine J.* 2021;30(6):1402-1410. doi: 10.1007/s00586-021-06845-w
 37. Vargas-Alarcón G, Casasola-Vargas J, Rodríguez-Pérez JM, Huerta-Sil G, Pérez-Hernández N, Londoño J, et al. Tumor necrosis factor- α promoter polymorphisms in Mexican patients with spondyloarthritis. *Hum Immunol.* 2006;67(10):826-832. doi: 10.1016/j.humimm.2006.07.009
 38. Yildirim Cetin G, Ganiyusufoglu E, Solmaz D, Cagatay Y, Yılmaz Oner S, Erer B, et al. The rate and significance of type 1/type 2 serum amyloid A protein gene polymorphisms in patients with ankylosing spondylitis and amyloidosis. *Amyloid.* 2015;22(3):207-208. doi: 10.3109/13506129.2015.1068751
 39. Крылов МЮ, Федоров ЕС, Салугина СО. Связь генетического полиморфизма острофазового маркера воспаления rs12218 гена SAA1 с клиническими фенотипами ювенильного идиопатического артрита. *Современная ревматология.* 2021;15(2):23-28. [Krylov MYu, Fedorov ES, Salugina SO. Relationship of genetic polymorphism of the acute phase marker of inflammation rs12218 of the SAA1 gene with clinical phenotypes of juvenile idiopathic arthritis. *Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(2):23-28 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-23-28
 40. Johnson BD, Kip KE, Marroquin OC, Ridker PM, Kelsey SF, Shaw LJ, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute. Serum amyloid A as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular outcome in women: The National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation.* 2004;109(6):726-732. doi: 10.1161/01.CIR.0000115516.54550.B1
 41. El-Shabrawi Y, Wegscheider BJ, Weger M, Renner W, Posch U, Ulrich S, et al. Polymorphisms within the tumor necrosis factor- α promoter region in patients with HLA-B27-associated uveitis: Association with susceptibility and clinical manifestations. *Ophthalmology.* 2006;113(4):695-700. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.01.004
 42. Claushuis TA, de Vries MK, van der Weijden MA, Visman IM, Nurmohamed MT, Twisk JW, et al. C-reactive protein polymorphisms influence serum CRP-levels independent of disease activity in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(2):159-165.
 43. Kasapoğlu Aksoy M, Altan L, Görükmez O, Güner A, Ayar K. The relationship between CRP gene polymorphism (rs2794521, rs3091244), ASDAS-CRP and ASDAS-ESR in ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol.* 2020;30(4):715-720. doi: 10.1080/14397595.2019.1639916

Крылов М.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9922-5124>

Гусева И.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4906-7148>

Сахарова К.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2486-8798>

Самаркина Е.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7501-9185>

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

Коновалова Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4316-1077>

Варламов Д.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7004-981X>

Связь динамики уровня цитокинов с отдаленными результатами терапии раннего ревматоидного артрита

В.В. Рыбакова¹, А.С. Авдеева¹, Д.А. Дибров¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

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

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
I.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: Рыбакова Валерия Владимировна, rybakova.doc@yandex.ru
Contacts: Valeriya Rybakova, rybakova.doc@yandex.ru

Поступила 20.09.2021
Принята 21.12.2021

Цель работы — изучить связь между динамикой уровня цитокинов в ранний период (первые 12 и 24 недели) фармакотерапии ревматоидного артрита (РА) и отдаленными исходами у пациентов с этим заболеванием. **Материал и методы.** В анализ было включено 93 пациента с ранним РА. Большинство больных составили женщины ($n=77$) среднего возраста (58 [49; 66] лет) с ранней стадией болезни (длительность заболевания — 4–11,5 мес.), серопозитивные по IgM ревматоидному фактору (81,7%) и антителам к циклическому цитруллинному пептиду (73,1%), имевшие высокую (59,7%) или умеренную (38,8%) активность заболевания по DAS28-СОЭ.

Концентрацию 27 цитокинов в сыворотке крови, включая интерлейкин (ИЛ) 1 β , ИЛ-1 Ра, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17, эотаксин, основной фактор роста фибробластов, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, интерферон γ , интерферон- γ -индуцибельный белок, моноцитарный хемотаксический белок 1, макрофагальный белок воспаления 1 α и 1 β , трансформирующий фактор роста, хемокин, выделяемый Т-клетками при активации, фактор некроза опухоли альфа, васкулоэндотелиальный фактор роста, определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex Array System (BIO-RAD, США). Повторно клиническое обследование пациентов проводилось через 6 лет.

Результаты. У больных, достигших ремиссии/низкой активности заболевания по SDAI через 6 лет, через 12 недель от начала терапии отмечались более низкие уровни ИЛ-6 (7,7 [7,4; 23,3]) и ИЛ-9 (13,5 [9,1; 18,9]) и через 24 недели от начала лечения — более низкий уровень ИЛ-9 (12,6 [6,8; 16,2]) по сравнению с группой пациентов с умеренной и высокой воспалительной активностью (23,5 [12,4; 69,5], 17,8 [15; 29] и 18,5 [14,2; 22,8] соответственно).

Выводы. Оценка уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-17), иммунорегуляторного цитокина ИЛ-9 позволяет более полно оценить активность заболевания и выявить группу пациентов, нуждающихся в интенсификации терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, цитокины, мультиплексный анализ

Для цитирования: Рыбакова ВВ, Авдеева АС, Дибров ДА, Насонов ЕЛ. Связь динамики уровня цитокинов с отдаленными результатами терапии раннего ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):72–79.

RELATIONSHIP OF CYTOKINE LEVEL DYNAMICS WITH LONG-TERM RESULTS OF EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS THERAPY

Valeriya V. Rybakova¹, Anastasia S. Avdeeva¹, Danil A. Dibrov¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

The aim of the work — to research the relationship between the dynamics of cytokine levels in the early period (the first 12 and 24 weeks) of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (RA) and long-term outcomes in patients with the disease.

Material and methods. The analysis included 93 patients with early RA. The majority of patients were women ($n=77$), middle-aged (58 [49; 66] years), with an early stage of the disease (the duration of the disease is 7 [4–11.5] months), seropositive according to IgM rheumatoid factor and cyclic citrullinated peptide antibodies, who had high (59.7%) or moderate (38.8%) disease activity.

The concentration of 27 cytokines in the blood serum was determined with the help of multiplex xMAP technology on the Bio-Plex array system analyzer (BIO-RAD, USA). Repeated clinical examination of patients was carried out after 6 years.

Results. Patients who achieved remission/low disease activity SDAI after 6 years had a lower level of IL-6 (7.7 [7.4; 23.3]), IL-9 (13.5 [9.1; 18.9]) 12 weeks after the start of therapy; lower IL-9 level (12.6 [6.8; 16.2]) 24 weeks after the start of the treatment, compared with the group of patients with moderate and high inflammatory activity (23.5 [12.4; 69.5], 17.8 [15; 29] and 18.5 [14.2; 22.8] respectively).

Findings. The assessment of the level of proinflammatory cytokines (IL-6, IL-17), immunoregulatory cytokine IL-9 allows to evaluate the activity of the disease more fully and identify a group of patients, who needs the therapy intensification.

Key words: rheumatoid arthritis, cytokines, multiplex analysis

For citation: Rybakova VV, Avdeeva AS, Dibrov DA, Nasonov EL. Relationship of cytokine level dynamics with long-term results of early rheumatoid arthritis therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(1):72–79 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-72-79

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание (ИБРЗ), характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [1]. В рамках стратегии «лечение до достижения цели» (“*Treat-to-Target*”) задачей терапии РА, основанной на применении стандартных и таргетных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), генно-инженерных противовоспалительных препаратов (ГИПБ), является ремиссия, достижение которой ассоциируется со снижением риска инвалидности и увеличением продолжительности жизни пациентов [2, 3]. Однако клинически инструментальные и лабораторные прогностические биомаркеры, использование которых позволяет оптимизировать (персонализировать) выбор терапии для достижения ремиссии и поддерживать ее в течение длительного времени, изучены недостаточно [4–8]. Среди широкого спектра параметров, связанных с развитием ремиссии при РА, привлекает внимание «ранний» клинический ответ (в первые 12–24 недели) на проводимую терапию, ассоциирующуюся с сохранением ремиссии (или низкой активности болезни) в отдаленной перспективе [9–16]. В нашем предыдущем исследовании было показано, что среди пациентов с ранним РА (регистр «ОРЕЛ», исследование РЕМАРКА) [17, 18], у которых в дебюте заболевания использовалась интенсивная стратегия, основанная на применении высокой дозы метотрексата (МТ), а при недостаточном эффекте монотерапии МТ — комбинированная терапия МТ и ГИПБ, через 6 лет ремиссия (или низкая активность) сохранялась у трети [19, 20]. Материалы наших предыдущих исследований [21–23] и данные других авторов [24–26] свидетельствуют о том, что определение концентрации цитокинов с использованием мультиплексного анализа [27–29] позволяет представить более полную характеристику активности РА и эффективности терапии этого заболевания.

Целью работы было изучение связи между динамикой концентрации цитокинов на фоне фармакотерапии в дебюте ревматоидного артрита и отдаленными исходами заболевания.

Материал и методы

В ретроспективное и проспективное исследование включено 93 пациента с достоверным диагнозом РА (критерии Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism) 2010 г.) [30], наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2012 по 2020 г. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Большинство больных были женского пола, среднего возраста, серопозитивные по IgM ревматоидному фактору (IgM РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), с ранней стадией заболевания. Всем больным в качестве первого БПВП была назначена подкожная форма (п/к) МТ в начальной дозе 10 мг/нед. с быстрой эскалацией дозы до 20–30 мг/нед. Всем пациентам назначали фолиевую кислоту в дозе ≥ 5 мг/нед. (через 24 ч после приема МТ). Терапию корректировали каждые 12 недель (или ранее — в случае неконтролируемой активности РА). Активность заболевания оценивали

по клиническим индексам активности: DAS28-СОЭ (индекс активности, вычисляемый с использованием скорости оседания эритроцитов), SDAI (Simplified Disease Activity Index), CDAI (Clinical Disease Activity Index).

Ремиссии заболевания соответствовали следующие значения индексов активности: DAS28-СОЭ $< 2,6$, SDAI $< 3,3$, CDAI $< 2,8$; низкой активности заболевания: DAS28-СОЭ — от 2,6 до 3,1, SDAI — от 3,3 до 11, CDAI — от 2,8 до 10; умеренной активности заболевания: DAS28-СОЭ — от 3,1 до 5,1, SDAI — от 11,1 до 26, CDAI — от 10 до 22; высокой активности заболевания: DAS28-СОЭ $> 5,1$, SDAI > 26 , CDAI > 22 [31].

При достижении ремиссии или низкой активности заболевания в сочетании с «хорошим» эффектом (снижение SDAI на 17 баллов и более от первоначального значения) больные продолжали получать монотерапию МТ п/к. При отсутствии достижения этих результатов путем проведения врачебного консилиума на основании совместного решения врачей и пациента осуществлялся перевод пациента на комбинированную терапию МТ с ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО) α — адалимумабом (АДА) или цертолизумабом пэгол (ЦЗП) — или с блокатором ко-стимуляции Т-клеток — абатацептом (АБЦ), или ритуксимабом (РТМ), или тоцилизумабом (ТЦЗ) [32, 33]. Через 12 недель монотерапию МТ продолжали получать 55,6% пациентов, МТ+АДА — 36%, МТ+АБЦ — 7,5%, МТ+ТЦЗ — 0,75%; через 24 недели — МТ получали 49% пациентов, АТ+АДА — 34%, МТ+АБА — 14%, МТ+ТЦЗ — 1,45%, МТ+РТМ — 1,45%. В течение 12 месяцев все больные наблюдались в рамках исследования РЕМАРКА (Российское

Таблица 1. Клинико-иммунологическая характеристика больных до включения в исследование ($n=93$)

Показатели	Значения
Мужчины/женщины, n (соотношение)	16/77 (1:4,8)
Возраст (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	58 [49; 66]
Длительность заболевания (мес.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	7 [4–11,5]
РФ-позитивные, n (%)	76 (81,7)
АЦЦП-позитивные, n (%)	68 (73,1)
DAS28-СОЭ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,31 [4,79; 6,14]
DAS28-СОЭ $> 5,1$, n (%)	55 (59,7)
$3,1 \leq \text{DAS28-СОЭ} \leq 5,1$, n (%)	37 (38,8)
Рентгенологическая стадия, n (%)	
I	13 (13,9)
II	70 (75,2)
III	8 (8,6)
IV	2 (2,1)
Функциональный класс, n (%)	
I	23 (24,7)
II	56 (60,2)
III	14 (15,05)
IV	0
СОЭ по Вестергрену (мм/ч), Ме [25-й; 75-й перцентили]	35 [19,5; 45,5]
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	26,9 [6,4; 43,9]

Примечание: РФ — ревматоидный фактор; АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; DAS28-СОЭ — индекс активности заболевания, вычисляемый с использованием скорости оседания эритроцитов; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок

исследование Метотрексата и биологических препаратов при Раннем активном Артрите), согласно протоколу, затем — ревматологами по месту жительства. Через 6 лет пациенты были повторно обследованы: монотерапию БПВП продолжали 37% (лефлуномид — 20,6%; МТ — 69,4%; МТ + сульфасалазин — 6,8%; глюкокортикостероиды — 3,2%), комбинированную терапию одним ГИБП + БПВП — 37%, двумя ГИБП + БПВП — 14%, тремя ГИБП + БПВП и более — 8% пациентов; не проводилась терапия 7% больных. Отмена ГИБП при достижении ремиссии или низкой активности имела место у 15 человек, отмена БПВП при достижении ремиссии — у 5 пациентов. Решение вопроса о смене и коррекции терапии проводилось ревматологами на местах в зависимости от конкретной клинической ситуации и лекарственного обеспечения.

Сывороточную концентрацию IgM РФ измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия). По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM РФ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл. Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов реагентов (Axis-Shield, Великобритания) (верхняя граница нормы — 5,0 ЕД/мл).

Концентрацию 27 цитокинов в сыворотке крови: интерлейкин (ИЛ) 1 β , ИЛ-1 α , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17, эотаксин, основной фактор роста фибробластов (ФРФ-basic), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), интерферон γ (ИФН- γ), интерферон- γ -индуцибельный белок (ИП-10), моноцитарный хемотаксический белок 1 (МБХ1), макрофагальный белок воспаления 1 α (МИБ1 α) и 1 β (МИБ1 β), трансформирующий фактор роста (ТФР-bb), хемокин, выделяемый Т-клетками при активации (RANTES), ФНО- α , васкулоэндотелиальный фактор роста (ВЭФР), — определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex Array System (BIO RAD, США). Исследуемые сыворотки хранили при -70°C . Верхняя граница нормы при исследовании 30 сывороток здоровых доноров (99-й перцентиль) составила: ИЛ-1 β — 10,2 пг/мл; ИЛ-1 α — 1287,4 пг/мл; ИЛ-2 — 153,6 пг/мл; ИЛ-4 — 10,9 пг/мл; ИЛ-5 — 10,6 пг/мл; ИЛ-6 — 39,6 пг/мл; ИЛ-7 — 287,7 пг/мл; ИЛ-8 — 50,2 пг/мл; ИЛ-9 — 307,5 пг/мл; ИЛ-10 — 554,6 пг/мл; ИЛ-12 — 53,6 пг/мл; ИЛ-13 — 110,4 пг/мл; ИЛ-15 — 66,8 пг/мл; ИЛ-17 — 471,3 пг/мл; эотаксин — 1616 пг/мл; ФРФ-basic — 71,8 пг/мл; Г-КСФ — 52,5 пг/мл; ГМ-КСФ — 261,1 пг/мл; ИФН- γ — 4298,7 пг/мл; ИП-10 — 20219,7 пг/мл; МБХ1 — 280,1 пг/мл; МИБ1 α — 42,7 пг/мл; МИБ1 β — 165,9 пг/мл; ФНО- α — 145,9 пг/мл; ВЭФР — 7693,1 пг/мл.

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, при сравнении трех и более групп — критерий Краскела — Уоллеса. Результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

До начала терапии значения индексов активности: DAS28-COЭ — 5,31 [4,79; 6,14], SDAI — 28,27 [18,79; 40,73], CDAI — 25 [17; 36], — соответствовали высокой воспалительной активности. Через 6 лет значение индекса DAS28-COЭ составило 4,0 [3,4; 4,59], SDAI — 15,06 [9,32; 21], CDAI — 15 [9; 21]; ремиссия заболевания по DAS28-COЭ была выявлена у 7,8%, по SDAI и CDAI — у 5,3%; низкая активность по DAS28-COЭ — у 21%, по SDAI и CDAI — у 30,1%; умеренная активность по DAS28-COЭ — у 60%, по SDAI и CDAI — у 56%; высокая активность по DAS28-COЭ — у 11,2%, по SDAI и CDAI — у 8,6%.

Исходно в группе пациентов с РА отмечался более высокий уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-17), противовоспалительных цитокинов (ИЛ-5, ИЛ-13), хемокинов (ИП-10, МИБ1 β , ИЛ-8) и факторов роста (ИЛ-7, ФРФ, ВЭФР) по сравнению со здоровыми донорами ($p < 0,05$).

В зависимости от активности заболевания по SDAI и CDAI через 6 лет все пациенты были разделены на группы. Среди больных, достигших ремиссии и низкой активности заболевания по SDAI через 6 лет, отмечались более низкие уровни ИЛ-6, ИЛ-9, ИП-10 через 12 недель от начала терапии и тенденция к более низкому уровню ИЛ-9 через 24 недели от начала лечения по сравнению с группой пациентов с умеренной и высокой воспалительной активностью (табл. 2). Сходные показатели цитокинового профиля были выявлены в группе больных, достигших ремиссии/низкой активности заболевания по CDAI через 6 лет (данные не представлены). Статистически значимых корреляционных взаимосвязей с другими показателями цитокинового профиля, индексом DAS28-COЭ выявлено не было.

Статистически значимых отличий в показателях цитокинового профиля до начала терапии, в уровне острофазовых показателей между группами не наблюдалось (табл. 2)

Обсуждение

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что на фоне терапии раннего РА через 12 и 24 недели концентрации ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-9, ИП-10 были статистически значимо ниже у пациентов с РА, у которых через 6 лет имела место ремиссия (или низкая активность), чем у пациентов, у которых сохранялась высокая/умеренная активность заболевания. Клиническое и патогенетическое значения этих цитокинов при РА обобщены в серии обзоров [25, 34–43]. Поэтому основное внимание будет уделено анализу материалов, касающихся их прогностического значения в контексте полученных нами данных.

Особый интерес вызывает ИЛ-6, которому отводят фундаментальную роль в иммунопатогенезе РА [40, 42]. По данным Р. Н. Straub и соавт. [44], снижение концентрации ИЛ-6 в первые 12 месяцев терапии БПВП ассоциируется с клинической эффективностью терапии в отношении уменьшения числа припухших суставов (ЧПС), индекса Ланзбури и утренней скованности через 36 месяцев терапии. Низкая концентрация ИЛ-6 через 12 и 24 недель является предиктором ремиссии через 1 год терапии [45]. По данным М. Aizu и соавт. [46], на фоне лечения моноклональными антителами (мАТ) к ИЛ-6 рецепторам

(P) – тоцилизумабом – снижение концентрации ИЛ-6 (<30 пг/мл) через 12 месяцев ассоциировалось с более высокой частотой ремиссии через 52 недели, чем у пациентов с концентрацией ИЛ-6 >30 пг/мл. R. Shi и соавт. [47] выявили связь между высоким базальным уровнем ИЛ-6 и эффективностью терапии ингибитором ФНО- α этанерцептом. У пациентов с РА установлена корреляция между увеличением концентрации ИЛ-6, активностью, тяжестью РА и прогрессированием деструкции суставов [48–50]. При этом эффективность МАТ к ИЛ-6 Р сарилумаба у пациентов с высоким базальным уровнем ИЛ-6 была выше, чем эффективность МАТ к ФНО- α адалимумаба и МТ [50]. Низкая базальная концентрация ИЛ-6 (<15 пг/мл) ассоциируется с клинической эффективностью анти-В-клеточной терапии ритуксимабом [51]. Эффективность комбинированной терапии МТ и МАТ к ФНО- α (инфликсимаб) ниже у пациентов с высокой концентрацией ИЛ-6 (>5,45 пг/мл [52] или >5,16 пг/мл [53]). Увеличение базального уровня ИЛ-6 ассоциируется с рентгенологическим прогрессированием РА независимо от серопозитивности по РФ и АЦЦП [54]. Концентрация ИЛ-6 более тесно коррелирует с ЧПС и выраженностью синовита по данным УЗИ суставов, чем СРБ [55] и ФНО- α [56]. У пациентов с ранним РА высокий базальный уровень ИЛ-6 (>7,6 пг/мл) ассоциируется с развитием костных эрозий по данным магнитно-резонансной томографии [57].

Хотя патогенетическое значение Th17-типа иммунного ответа при РА теоретически хорошо обосновано [41, 58], данные, касающиеся клинического и прогностического значения определения ИЛ-17, относительно немногочисленны и противоречивы [39]. Высокий базальный уровень ИЛ-17 А коррелирует с эффективностью ингибитора ФНО- α этанерцепта [59] и снижается на фоне лечения [60]. Однако, по данным других авторов, связи между базальным уровнем и динамикой ИЛ-17 на фоне терапии не отмечено [61, 62]. По данным S. Alzabin и соавт. [63], на фоне лечения ингибиторами ФНО- α у пациентов, не ответивших на терапию, наблюдается увеличение концентрации ИЛ-17. У пациентов с недостаточным эффектом БПВП эффективность терапии ТЦЗ (достижение ремиссии через 12 недель) ассоциируется с низким базальным уровнем ИЛ-17 [64]. При интерпретации этих данных следует иметь в виду, что ИЛ-17 может играть различную роль в зависимости от стадии заболевания (ранняя и поздняя), существования реципрокных «обратных связей» между факторами ИЛ-17 и других «провоспалительных» цитокинов, в первую очередь ФНО- α , и выраженного синергизма в отношении «провоспалительной» и деструктивной активности с ФНО- α [65, 66].

Представляют интерес данные, касающиеся ИП-10 (CXCL10) – хемокина, синтез которого индуцируется интерферонами типов I и II и ФНО- α и который рассматривается как суррогатный биомаркер ИФН-автографа при ИВРЗ [37, 38]. Имеются данные о том, что высокая базальная концентрация ИП-10 ассоциируется с эффективностью терапии ингибиторами ФНО- α [67], лечение которыми [67, 68], а также блокатором ко-стимуляции Т-клеток абатацептом [69] приводит к снижению его концентрации в крови. Отмечена положительная корреляция между концентрацией ИП-10 и активностью РА и снижением его уровня в период ремиссии [70]. При этом уровень ИП-10 в большей степени

Таблица 2. Связь между динамикой концентрации цитокинов (через 12 и 24 недели) и результатами терапии через 6 лет

Показатели	Группы пациентов в зависимости от эффективности терапии через 6 лет	
	Ремиссия/низкая активность по SDAI (n=30)	Умеренная/высокая активность по SDAI (n=63)
<i>Исходно</i>		
ИЛ-6, пг/мл	30,9 [11,6; 192,9]	41,6 [23,4; 68,3]
ИЛ-9, пг/мл	21,8 [14,7; 77,5]	30,3 [17,9; 40,3]
ИЛ-17, пг/мл	12,2 [8,2; 19,4]	7,2 [4,3; 14,2]
ИП-10, пг/мл	5442 [2430; 10004]	5616 [3814; 8529]
СОЭ, мм/час	36 [20; 51]	34,5 [20; 44]
СРБ, мг/л	21,6 [6,2; 35,5]	26,9 [7,2; 45,3]
<i>Через 12 недель</i>		
ИЛ-6, пг/мл	7,7 [7,4; 23,3]*	23,5 [12,4; 69,5]
ИЛ-9, пг/мл	13,5 [9,1; 18,9]*	17,8 [15; 29]
ИЛ-17, пг/мл	0,01 [0,01; 5,5]	12,4 [0,01; 24,2]
ИП-10, пг/мл	1319 [936; 2586]	2430 [2074; 4023] (p=0,06)
СОЭ, мм/час	15 [10; 30]	17,5 [10; 26]
СРБ, мг/л	4,3 [1,3; 11]	6,9 [1,9; 11,6]
<i>Через 24 недели</i>		
ИЛ-6, пг/мл	13,8 [5,8; 28,6]	33 [17,4; 45,8]
ИЛ-9, пг/мл	12,6 [6,8; 16,2]*	18,5 [14,2; 22,8]
ИЛ-17, пг/мл	3,7 [1,4; 9,2]*	12,4 [0,01; 23,1]
ИП-10, пг/мл	1358,1 [817; 2504]	1489 [1332; 3005]
СОЭ, мм/час	22 [12; 30]	15 [8; 26]
СРБ, мг/л	1,9 [0,6; 7,1]	4,6 [2,1; 8]

Примечание: SDAI – Simplified Disease Activity Index; ИЛ – интерлейкин; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; * – p<0,05 между группами

отражал динамику активности заболевания, чем СРБ и СОЭ [70]. Наконец, увеличение концентрации ИП-10 ассоциируется с развитием интерстициального заболевания легких при РА [71].

Данные, касающиеся клинического значения ИЛ-9 при РА, практически отсутствуют. По данным А. Т. Dantas и соавт. [72], при РА выявлено увеличение концентрации ИЛ-9 в сыворотке крови, но связи между его уровнем длительностью заболевания, активностью (индекс DAS28), значением по Анкете оценки здоровья (HAQ, Health Assessment Questionnaire), позитивностью по РФ и наличием эрозий в суставах не прослеживалась. Тем не менее, у пациентов с РА в период ремиссии в кровяном русле отмечено увеличение уровня синтезирующих ИЛ-9 врожденных иммунных клеток типа 2 по сравнению с пациентами с персистирующей активностью РА [73]. Полагают, что ИЛ-9 тип иммунного ответа играет важную роль в разрешении воспаления при РА.

Таким образом, результаты работы свидетельствуют о целесообразности мониторинга концентрации цитокинов для прогнозирования отдаленных результатов терапии раннего РА. Оценка уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-17), хемокинов (ИП-10)

и иммунорегуляторного цитокина ИЛ-9 позволяет более полноценно оценить активность заболевания и выявить группу пациентов, нуждающихся в интенсификации терапии.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.

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

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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
- 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
- Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(5):557-571. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: Russian and international guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):557-571 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-557-571
- Aletaha D. Precision medicine and management of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2020;110:102405. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102405
- Archer R, Hock E, Hamilton J, Stevens J, Essat M, Poku E, et al. Assessing prognosis and prediction of treatment response in early rheumatoid arthritis: Systematic reviews. *Health Technol Assess*. 2018;22(66):1-294. doi: 10.3310/hta22660
- Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):263-271. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: The problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):263-271 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
- Wu X, Sheng X, Sheng R, Lu H, Xu H. Genetic and clinical markers for predicting treatment responsiveness in rheumatoid arthritis. *Front Med*. 2019;13(4):411-419. doi: 10.1007/s11684-018-0659-3
- Takeuchi T. Biomarkers as a treatment guide in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol*. 2018;186:59-62. doi: 10.1016/j.clim.2017.07.019
- Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Optimisation of a treat-to-target approach in rheumatoid arthritis: Strategies for the 3-month time point. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(8):1479-1485. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208324
- Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, Smolen JS. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2007;56(10):3226-3235. doi: 10.1002/art.22943
- Smolen JS, van Vollenhoven RF, Florentinus S, Chen S, Suboticki JL, Kavanaugh A. Predictors of disease activity and structural progression after treatment with adalimumab plus methotrexate or continued methotrexate monotherapy in patients with early rheumatoid arthritis and suboptimal response to methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(11):1566-1572. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213502
- van der Heijde D, Keystone EC, Curtis JR, Landewé RB, Schiff MH, Khanna D, et al. Timing and magnitude of initial change in disease activity score 28 predicts the likelihood of achieving low disease activity at 1 year in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol: A post-hoc analysis of the RAPID 1 trial. *J Rheumatol*. 2012;39(7):1326-1333. doi: 10.3899/jrheum.111171
- Schipper L, Fransen J, Den Broeder A, Riel P. Time to achieve remission determines to be in remission. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:97. doi: 10.1186/ar3027
- Akdemir G, Heimans L, Bergstra SA, Goekoop RJ, van Oosterhout M, van Groenendaal JHLM, et al. Clinical and radiological outcomes of 5-year drug-free remission-steered treatment in patients with early arthritis: IMPROVED study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):111-118. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211375
- Verstappen M, Niemantsverdriet E, Matthijssen XME, le Cessie S, van der Helm-van Mil AHM. Early DAS response after DMARD-start increases probability of achieving sustained DMARD-free remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):276. doi: 10.1186/s13075-020-02368-9
- Curtis JR, Yang S, Chen L, Park GS, Bitman B, Wang B, et al. Predicting low disease activity and remission using early treatment response to antitumour necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis: Exploratory analyses from the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(2):206-212. doi: 10.1136/ard.2011.153551
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Сатыбалдыев АМ, Лучихина ЕЛ, Лукина ГВ, Николенко МВ, и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I). *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(5):472-484. [Nasonov EL, Karateev DE, Satybaldyev AM, Luchikhina EL, Lukina GV, Nikolenko MV, et al. Rheumatoid arthritis in the Russian Federation according to Russian arthritis registry data (communication I). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):472-484 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-472-484
- Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ, Гриднева ГС, Лукина ГВ, Канонирова МА, и др. Применение подкожной формы метотрексата для лечения больных активным ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(2):138-144. [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, Gridneva GS, Lukina GV, Kanonirova MA, et al. Use of subcutaneous methotrexate for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis: The REMARCA trial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):138-144 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-138-144
- Рыбакова ВВ, Авдеева АС, Дибров ДА, Насонов ЕЛ. Отдаленные результаты интенсивной терапии раннего ревматоидного артрита в дебюте заболевания (по данным Российского регистра ОРЕЛ). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):269-274. [Rybakova VV, Avdeeva AS, Dibrov DA, Nasonov EL. The impact of T2T therapy on the treatment of the patients with the early rheumatoid arthritis (data from OREL registry). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):269-274 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-269-274
- Rybakova V, Avdeeva A, Olyunin Y, Nasonov E. Long-term results of T2T therapy initiated at the onset of rheumatoid arthritis (data from OREL registry). *Ann Rheum Dis*. 2021;80:1134. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.1552

21. Новиков АА, Александрова ЕН, Насонов Е.Л. Создание и применение диагностического индекса, основанного на многопараметрическом анализе биомаркеров, для определения активности ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):72-78. [Novikov AA, Aleksandrova EN, Nasonov EL. Elaboration and application of the diagnostic index based on multivariate analysis of biomarkers to determine the activity of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):72-78 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-72-78
22. Авдеева АС, Новиков АА, Александрова ЕН, Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Насонов ЕЛ. Динамика уровней цитокинов на фоне терапии метотрексатом и адалимумабом у пациентов с ранним ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(3):254-262. [Avdeeva AS, Novikov AA, Aleksandrova EN, Karateev DE, Luchikhina EL, Nasonov EL. Changes of cytokine levels during therapy with methotrexate and adalimumab in patients with early rheumatoid arthritis (REMARCA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):254-262 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-254-262
23. Авдеева АС, Новиков АА, Александрова ЕН, Каратеев ДЕ, Смирнов АВ, Лучихина ЕЛ, и др. Связь уровней цитокинов с активностью заболевания, уровнем аутоантител и деструктивными изменениями суставов при раннем ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(4):385-390. [Avdeeva AS, Novikov AA, Aleksandrova EN, Karateev DE, Smirnov AV, Luchikhina EL, et al. An association of cytokine levels with disease activity, autoantibody levels, and joint destructive changes in early rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):385-390 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-385-390
24. Alex P, Szodoray P, Knowlton N, Dozmorov IM, Turner M, Frank MB, et al. Multiplex serum cytokine monitoring as a prognostic tool in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(4):584-592.
25. Burska A, Boissinot M, Ponchel F. Cytokines as biomarkers in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:545493. doi: 10.1155/2014/545493
26. Luedders BA, Johnson TM, Sayles H, Thiele GM, Mikuls TR, O'Dell JR, et al. Predictive ability, validity, and responsiveness of the multi-biomarker disease activity score in patients with rheumatoid arthritis initiating methotrexate. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(5):1058-1063. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.05.019
27. 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):2004433. doi: 10.1002/adv.202004433
28. 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
29. Li S, Song G, Bai Y, Song N, Zhao J, Liu J, et al. Applications of protein microarrays in biomarker discovery for autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2021;12:645632. doi: 10.3389/fimmu.2021.645632
30. 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
31. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2010. [Nasonov EL (ed.). *Rheumatology. Clinical recommendations*. Moscow:GEOTAR-Media;2010 (In Russ.)].
32. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ, Демидова НВ, Гринева ГИ, Новикова ДС, и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(2):117-125. [Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev YuV, Demidova NV, Grineva GI, Novikova DS, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117-125 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-637
33. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ, Гринева ГС, Канонирова МА, Муравьев ЮВ, и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(6):607-614. [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, Gridneva GS, Kanonirova MA, Muravyev YuV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA trial): Results of 12-month treatment in 130 patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):607-614 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-607-614
34. Romão VC, Vital EM, Fonseca JE, Buch MH. Right drug, right patient, right time: Aspiration or future promise for biologics in rheumatoid arthritis? *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):239. doi: 10.1186/s13075-017-1445-3
35. 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
36. 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
37. Авдеева АС. ИФН γ -индуцируемый белок 10 (IP-10) при ревматоидном артрите: обзор литературы и собственные данные. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):655-661. [Avdeeva AS. IFN- γ -induced protein 10 (IP-10) in rheumatoid arthritis: Literature review and the authors' own data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):655-661 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-655-661
38. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):452-461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):452-461 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461
39. Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):68-86. [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: A focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):68-86 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
40. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):590-599. [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: Achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590-599 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
41. Taams LS. Interleukin-17 in rheumatoid arthritis: Trials and tribulations. *J Exp Med*. 2020;217(3):e20192048. doi: 10.1084/jem.20192048
42. Takeuchi T, Yoshida H, Tanaka S. Role of interleukin-6 in bone destruction and bone repair in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2021;20(9):102884. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102884

43. Ciccio F, Guggino G, Rizzo A, Manzo A, Vitolo B, La Manna MP, et al. Potential involvement of IL-9 and Th9 cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(12):2264-2272. doi: 10.1093/rheumatology/kev252
44. Straub RH, Müller-Ladner U, Lichtinger T, Schölmerich J, Menninger H, Lang B. Decrease of interleukin 6 during the first 12 months is a prognostic marker for clinical outcome during 36 months treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Br J Rheumatol*. 1997;36(12):1298-1303. doi: 10.1093/rheumatology/36.12.1298
45. Ma MHY, Defranoux N, Li W, Sasso EH, Ibrahim F, Scott DL, et al. A multi-biomarker disease activity score can predict sustained remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):158. doi: 10.1186/s13075-020-02240-w
46. Aizu M, Mizushima I, Nakazaki S, Nakashima A, Kato T, Murayama T, et al. Changes in serum interleukin-6 levels as possible predictor of efficacy of tocilizumab treatment in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2018;28(4):592-598. doi: 10.1080/14397595.2017.1370766
47. Shi R, Chen M, Litifu B. Serum interleukin-6 and survivin levels predict clinical response to etanercept treatment in patients with established rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2018;28(1):126-132. doi: 10.1080/14397595.2017.1317384
48. Boyapati A, Schwartzman S, Msihid J, Choy E, Genovese MC, Burmester GR, et al. Association of high serum interleukin-6 levels with severe progression of rheumatoid arthritis and increased treatment response differentiating sarilumab from adalimumab or methotrexate in a post hoc analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(9):1456-1466. doi: 10.1002/art.41299
49. Rajaei E, Mowla K, Hayati Q, Ghorbani A, Dargahi-Malamir M, Hesam S, et al. Evaluating the relationship between serum level of interleukin-6 and rheumatoid arthritis severity and disease activity. *Curr Rheumatol Rev*. 2020;16(3):249-255. doi: 10.2174/1573397115666190206144223
50. Nishina N, Kaneko Y, Kameda H, Kuwana M, Takeuchi T. Reduction of plasma IL-6 but not TNF- α by methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: a potential biomarker for radiographic progression. *Clin Rheumatol*. 2013;32(11):1661-1666. doi: 10.1007/s10067-013-2309-0
51. Ferraccioli G, Tolusso B, Bobbio-Pallavicini F, Gremese E, Ravagnani V, Benucci M, et al. Biomarkers of good EULAR response to the B cell depletion therapy in all seropositive rheumatoid arthritis patients: clues for the pathogenesis. *PLoS One*. 2012;7(7):e40362. doi: 10.1371/journal.pone.0040362
52. Hayashi S, Suzuki K, Yoshimoto K, Takeshita M, Kurasawa T, Yamaoka K, et al. Early prognostic factors associated with the efficacy of infliximab treatment for patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate. *Rheumatol Ther*. 2016;3(1):155-166. doi: 10.1007/s40744-015-0022-y
53. Takasugi K, Nishida K, Natsumeda M, Yamashita M, Yamamoto W, Ezawa K. IL-6 is an independent predictive factor of drug survival after dose escalation of infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2018;28(3):452-460. doi: 10.1080/14397595.2017.1361802
54. Gottenberg JE, Dayer JM, Lukas C, Ducot B, Chiochia G, Cantagrel A, et al. Serum IL-6 and IL-21 are associated with markers of B cell activation and structural progression in early rheumatoid arthritis: Results from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(7):1243-1248. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200975
55. Baillet A, Gossec L, Paternotte S, Etcheto A, Combe B, Meyer O, et al. Evaluation of serum interleukin-6 level as a surrogate marker of synovial inflammation and as a factor of structural progression in early rheumatoid arthritis: Results from a French national multicenter cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(7):905-912. doi: 10.1002/acr.22513
56. Алексеева ОГ, Новиков АА, Северинова МВ, Авдеева АС, Александрова ЕН, Лучихина ЕЛ, и др. Динамика уровня биомаркеров и ультразвуковые признаки воспаления у пациентов с ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(5):485-492. [Alekseeva OG, Novikov AA, Severinova MV, Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Luchikhina EI, et al. The time course of changes in biomarker levels and the ultrasonic signs of inflammation in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):485-492 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-485-492
57. Kondo Y, Kaneko Y, Sugiura H, Matsumoto S, Nishina N, Kuwana M, et al. Pre-treatment interleukin-6 levels strongly affect bone erosion progression and repair detected by magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(7):1089-1094. doi: 10.1093/rheumatology/kex046
58. van Hamburg JP, Tas SW. Molecular mechanisms underpinning T helper 17 cell heterogeneity and functions in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2018;87:69-81. doi: 10.1016/j.jaut.2017.12.006
59. Zhang B, Jiang W. IL-1 β , IL-17A, CRP and biologics history might serve as potential markers for clinical response to etanercept in rheumatoid arthritis patients. *Inflammopharmacology*. 2019;27(6):1123-1130. doi: 10.1007/s10787-019-00624-2
60. Chen DY, Chen YM, Chen HH, Hsieh CW, Lin CC, Lan JL. Increasing levels of circulating Th17 cells and interleukin-17 in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-TNF- α therapy. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(4):R126. doi: 10.1186/ar3431
61. McDonald S, Reed R, Baricevic-Jones I; Biologics in Rheumatoid Arthritis Genetics and Genomics Study Syndicate; Ling S, Plant D, et al. Can serum interleukin-17 and interleukin-10 levels predict response to biologic treatments in patients with rheumatoid arthritis? *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(10):1872-1873. doi: 10.1093/rheumatology/kez147
62. Sikorska D, Rutkowski R, Łuczak J, Samborski W, Witowski J. No effect of anti-TNF- α treatment on serum IL-17 in patients with rheumatoid arthritis. *Cent Eur J Immunol*. 2018;43(3):270-275. doi: 10.5114/ceji.2018.80045
63. Alzabin S, Abraham SM, Taher TE, Palfreeman A, Hull D, McNamee K, et al. Incomplete response of inflammatory arthritis to TNF α blockade is associated with the Th17 pathway. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(10):1741-1748. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201024
64. Lee SJ, Park W, Park SH, Shim SC, Baek HJ, Yoo DH, et al. Low baseline interleukin-17A levels are associated with better treatment response at 12 weeks to tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis patients. *J Immunol Res*. 2015;2015:487230. doi: 10.1155/2015/487230
65. Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(10):562. doi: 10.1038/nrrheum.2015.128
66. Coutant F, Miossec P. Evolving concepts of the pathogenesis of rheumatoid arthritis with focus on the early and late stages. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(1):57-63. doi: 10.1097/BOR.0000000000000664
67. Han BK, Kuzin I, Gaughan JP, Olsen NJ, Bottaro A. Baseline CXCL10 and CXCL13 levels are predictive biomarkers for tumor necrosis factor inhibitor therapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: A pilot, prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:93. doi: 10.1186/s13075-016-0995-0
68. Eriksson C, Rantapää-Dahlqvist S, Sundqvist KG. Changes in chemokines and their receptors in blood during treatment with the TNF inhibitor infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(4):260-265. doi: 10.3109/03009742.2012.754937
69. Yukawa K, Mokuda S, Kohno H, Oi K, Kuranobu T, Tokunaga T, et al. Serum CXCL10 levels are associated with better responses to abatacept treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(5):956-963.

70. van Hooij A, Boeters DM, Tjon Kon Fat EM, van den Eeden SJF, Corstjens PLAM, van der Helm-van Mil AHM, et al. Longitudinal IP-10 serum levels are associated with the course of disease activity and remission in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Vaccine Immunol.* 2017;24(8):e00060-17. doi: 10.1128/0014-293X.00060-17
71. Chen J, Doyle TJ, Liu Y, Aggarwal R, Wang X, Shi Y, et al. Biomarkers of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(1):28-38. doi: 10.1002/art.38904
72. Dantas AT, Marques CD, da Rocha Junior LF, Cavalcanti MB, Gonçalves SM, Cardoso PR, et al. Increased serum interleukin-9 levels in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: Pathogenic role or just an epiphenomenon? *Dis Markers.* 2015;2015:519638. doi: 10.1155/2015/519638
73. Rauber S, Lubber M, Weber S, Maul L, Soare A, Wohlfahrt T, et al. Resolution of inflammation by interleukin-9-producing type 2 innate lymphoid cells. *Nat Med.* 2017;23(8):938-944. doi: 10.1038/nm.4373

Рыбакова В.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1404-4963>

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

Дибров Д.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3183-0464>

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

Перспективы применения моноклональных антител к интерлейкину 23 гуселькумаба при псориатическом артрите: новые данные

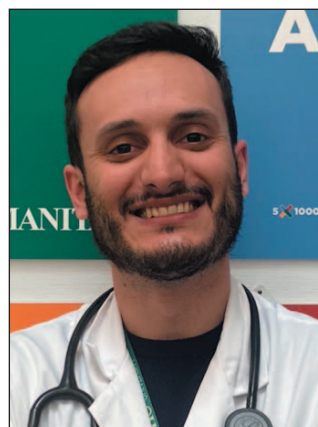
Е.Л. Насонов^{1,2}, Т.В. Коротаева¹, С. Родолфи^{3,4}, К.Ф. Селми^{3,4}



Насонов Е.Л. – д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»



Коротаева Т.В. – д.м.н., начальник отдела спондилоартритов, заведующая лабораторией псориатического артрита, ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»



С. Родольфи – Руководитель лаборатории ревматологии и клинической иммунологии Гуманитарного клинического и научного центра (IRCCS), Милан, Италия



Селми К.Ф. – Зав. отделением ревматологии и клинической иммунологии Гуманитарного клинического и научного центра (IRCCS); доцент кафедры ревматологии Гуманитарного Университета, Милан, Италия.

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

³Ревматология и Клиническая иммунология, Гуманитарный Клинический и Научный Центр (IRCCS), Роццано, Милан, Италия

⁴Гуманитарный Университет, Отделение Биомедицинских Наук, Пьеве Эмануэле, Милан, Италия

В спектре механизмов патогенеза иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ) человека особое внимание привлечено к патологической активации Th17-типа иммунного ответа, связанного с дисрегуляцией синтеза цитокинов, формирующих ось интерлейкин (ИЛ) 23 и ИЛ-17. Блокада ИЛ-23 является инновационным подходом к лечению псориаза и псориатического артрита (ПсА). Особый интерес привлекает гуселькумаб (ГУС) (Guselkumab, TREMFYA, Janssen, Johnson&Johnson, США), который представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела (мАТ) IgG-λ, взаимодействующие с p19-субъединицей ИЛ-23, и является первым препаратом этого класса, разрешенным к применению у пациентов с псориазом и ПсА. ГУС не уступает по эффективности другим генно-инженерным биологическим препаратам, используемым для лечения ПсА, и более эффективен у пациентов с псориазом, чем мАТ к ИЛ-12/ИЛ-23 устекинумаб и мАТ к ИЛ-17 секукинумаб. По сравнению с ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) ГУС реже вызывает развитие инфекционных осложнений и не увеличивает риск реактивации латентной туберкулезной инфекции. В новых рекомендациях GRAPPA (2021) применение ГУС (и других ингибиторов ИЛ-23) рекомендуется пациентам с ПсА, резистентным к терапии стандартными БПВП, имеющим периферический артрит, энтезиты, дактилит, псориатическое поражение кожи и ногтей. Обсуждаются новые данные, касающиеся эффективности ГУС у пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО-α, положительного влияния терапии на аксиальные проявления ПсА и безопасности применения ГУС в период пандемии COVID-19.

Ключевые слова: интерлейкин 12, интерлейкин 23, псориатический артрит, гуселькумаб

Для цитирования: Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ, Родолфи С, Селми КФ. Перспективы применения моноклональных антител к интерлейкину 23 гуселькумаба при псориатическом артрите: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):80–90.

PROSPECTS FOR THE USE OF MONOCLONAL ANTIBODIES TO INTERLEUKIN 23 GUSELKUMAB IN PSORIATIC ARTHRITIS: NEW DATA

Evgeny L. Nasonov^{1,2}, Tatiana V. Korotaeva¹, Stefano Rodolfi^{3,4}, Carlo F. Selmi^{3,4}

Among the pathophysiological mechanisms of immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs), specific attention has been paid to the abnormal activation of Th17 type immune response related to the dysregulated synthesis of cytokines forming the interleukin (IL)-23 and IL-17 axis. IL-23 blockade is an innovative approach to the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis (PsA). Much of the interest has focused on guselkumab (GUS) (TREMFYA, Janssen, Johnson & Johnson, USA), a fully human IgG λ monoclonal antibody (mAb) targeting the p19 IL-23 subunit and the first-in-class treatment approved for patients with psoriasis and PsA. In patients with psoriasis, GUS is at least

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

³Rheumatology and Clinical Immunology, Humanitas Clinical and Research Center (IRCCS), Rozzano, Milan, Italy

⁴Humanitas University, Department of Biomedical Sciences, Pieve Emanuele, Milan, Italy

Контакты: Е.Л. Насонов; nasonov@iramn.ru
Corresponding author: Yevgeny Lvovich Nasonov; nasonov@iramn.ru

Поступила 30.04.2021

Принята 21.12.2021

as effective as other biologic therapies for PsA and is superior to ustekinumab, an anti-IL-12/IL-23 mAb, and secukinumab, an anti-IL-17 mAb. Compared with TNF- α inhibitors, GUS therapy is less likely to cause infections and does not increase the risk of the reactivation of latent TB infection. The new GRAPPA guidelines (2021) recommend GUS (and other IL-23 inhibitors) for patients with PsA resistant to conventional disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), who have peripheral arthritis, enthesitis, dactylitis, psoriatic skin and nail lesions. The paper discusses new data on the efficacy of GUS in patients resistant to TNF- α inhibitors, its benefits in patients with axial PsA, and safety during the COVID-19 pandemic.

Key words: interleukin 12, interleukin 23, psoriatic arthritis, guselkumab.

For citation: Nasonov EL, Korotaeva TV, Rodolfi S, Selmi CF. Prospects for the use of monoclonal antibodies to interleukin 23 Guselkumab in psoriatic arthritis: New data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(1):80–90 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-80-90

Введение

Иммуновоспалительные заболевания (ИВЗ), к которым относятся псориаз, псориатический артрит (ПсА), анкилозирующий спондилит (АС), ревматоидный артрит (РА), воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), отличаются хроническим, прогрессирующим течением, часто поражают лиц молодого и среднего возраста, их частота в популяции составляет около 3% [1, 2]. Основными органами мишенями при этих заболеваниях являются кожа, суставы и кишечник, клетки которых в норме выполняют барьерную функцию, защищая организм от широкого спектра экзогенных патогенов, экспрессирующих PAMS (pathogen-associated molecular patterns). Общими характеристиками всех заболеваний являются:

- носительство генетических локусов (связанных и не связанных с молекулами главного комплекса гистосовместимости), определяющих «чувствительность» организма человека к факторам внешней среды (инфекции, курение, механический и психический стресс);
- дефекты иммунорегуляции, ведущие к неконтролируемому иммунному ответу, связанные с механизмами аутоиммунитета и/или аутовоспаления с уникальным цитокиновым автографом (signature cytokine hubs) для каждой нозологической формы ИВЗ;
- высокий риск развития системных проявлений (увейт, склерит, аортит, поражение кожи) и коморбидной патологии (поражения сердечно-сосудистой системы и центральной нервной системы, определяющие развитие депрессии, усталости, нарушение восприятия боли, остеопороз), ухудшающих качество жизни пациентов и прогноз;
- эффективность широкого спектра противовоспалительных препаратов, подавляющих эффекты или блокирующих сигнализацию провоспалительных цитокинов (глюкокортикоиды (ГК), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), ингибиторы сигнальных молекул (Янус-киназы и др.).

Метод

При подготовке статьи мы (ЕЛН) провели исчерпывающий поиск в базах данных MEDLINE (через PubMed), включавший все релевантные публикации до 01.12.2021. Поиск осуществлялся по следующим ключевым словам и ограничивался англоязычными публикациями в PubMed: («immune-mediated diseases», или «systemic autoimmune rheumatic diseases», или «arthritis», или «psoriasis», или «psoriatic arthritis» и («biologics», или «DMARDs», или «interleukin 23 inhibitors», или «guselkumab»). Всего было идентифицировано 1665 статей, среди которых 71 статья была посвящена применению гуселькумаба при ИВЗ.

Роль цитокинов оси ИЛ-23/ИЛ-17 в развитии иммуновоспалительных заболеваний

В спектре механизмов иммунопатогенеза ИВЗ особое внимание привлечено к патологической активации Th17-типа иммунного ответа, связанной с дисбалансом синтеза цитокинов, формирующих ось интерлейкина (ИЛ) 23 и ИЛ-17 [3–5], физиологическая функция которой заключается в регуляции мукозального иммунитета и барьерной функции кишечника, участвующих в защите организма от бактериальных и грибковых инфекций [6, 7]. Коротко напомним, что ИЛ-23 играет ключевую роль в дифференцировке и пролиферации Th17-клеток и относится к семейству ИЛ-12 цитокинов, включающему (наряду с ИЛ-12 и ИЛ-23) ИЛ-27, ИЛ-35 и ИЛ-39 [3]. В свою очередь цитокины семейства ИЛ-12 имеют структурную гомологию с цитокинами суперсемейства ИЛ-6 [8] (табл. 1, 2).

Несмотря принадлежность к одному семейству цитокинов, ИЛ-12 и ИЛ-23 играют различную роль в регуляции иммунного ответа [3]. ИЛ-12 стимулирует поляризацию антиген-активированных наивных CD4⁺, CD8⁺ Т-клеток и покоящихся Т-клеток памяти в направлении Th1-иммунного ответа, характеризующегося синтезом интерферона (ИФН) γ , а ИЛ-23 индуцирует и поддерживает Th17-тип иммунного ответа. Полагают,

Таблица 1. Характеристика цитокинов семейства ИЛ-12, рецепторов и сигнальных путей

Цитокины	Рецепторы	Сигнальный путь	
		ЯК	STAT
ИЛ-23 (гетеродимер; p19+p40)	ИЛ-23 Р (p19), ИЛ-12 Рβ1 (p40)	JAK2, TYK2	STAT3, STAT4
ИЛ-12 (гетеродимер; p35+p40)	ИЛ-12 Рβ2 (p35), ИЛ-12 Рβ1 (p40)	JAK2, TYK2	STAT4
ИЛ-27 (гетеродимер; p28+Ebi3)	ИЛ-12β2 (p28), gp130	JAK2, JAK1	STAT1, STAT3
ИЛ-35 (гетеродимер; p35+Ebi3)	WSX1 (p35), Ebi3, gp130	JAK1, JAK2	STAT1, STAT4
ИЛ-39 (гетеродимер; p19+p28+p35+Ebi3)	gp130, ИЛ-23R	JAK?	STAT1, STAT3

Примечание: JAK – Янус-киназа (Janus kinase); STAT – преобразователь сигнала и активатор транскрипции (signal transducer and activator of transcription)

Таблица 2. Функциональная характеристика цитокинов оси ИЛ-23/ИЛ-17

Цитокины	Клетки, синтезирующие цитокины	Клеточные мишени для цитокинов	Основные функции
ИЛ-12	Моноциты, макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, микроглия, В-клетки	Th1-клетки, ЕК-клетки	Развитие и поддержание активации Th1-клеток, активация ЕК-клеток, созревание дендритных клеток, индукция цитотоксичности
ИЛ-23	Фагоциты, макрофаги, активированные дендритные клетки (кожа, слизистая кишечника, легкие)	Th17-клетки, ЕК-клетки, эозинофилы, моноциты, макрофаги, дендритные клетки, эпителиальные клетки	Стимуляция синтеза ИЛ-17, усиление пролиферации Т-клеток и Т-клеток памяти, активация ЕК-клеток, регуляция синтеза антител
ИЛ-17 А	Th17-клетки, CD8+ Т-клетки, ЕК-клетки, ЕКТ-клетки, γδ Т-клетки, нейтрофилы, врожденные иммунные клетки	Эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки, фибробласты, остеобласты, моноциты, макрофаги, Т-клетки, В-клетки, миело-моноцитарные клетки, костномозговые клетки	Индукция провоспалительных цитокинов, хемокинов, металлопротеиназ, рекрутирование и активация нейтрофилов
ИЛ-17F	Th17-клетки, СВ8+ Т-клетки, ЕК-клетки, ЕКТ-клетки, γδ Т-клетки, нейтрофилы, базофилы, тучные клетки, моноциты	Эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки, фибробласты, остеобласты, моноциты, макрофаги, Т-клетки, В-клетки, миело-моноцитарные клетки, костномозговые клетки	Индукция провоспалительных цитокинов, хемокинов, металлопротеиназ, рекрутирование и активация нейтрофилов
ИЛ-22	Активированные Т-клетки (Th17 и Th22), ЕКТ-клетки, активированные ЕК-клетки, врожденные иммунные клетки	Кератиноциты, эпителиальные клетки почек, тонкого кишечника, печени, толстого кишечника, легких, поджелудочной железы	Защиты от патогенов, заживление ран, реорганизация тканей
ИЛ-27	Активированные дендритные клетки, макрофаги, эпителиальные клетки	Т-клетки, ЕК-клетки	Индукция Т-bet, поддержание дифференцировки Th1-клеток, ингибция Th17-ответа
ИЛ-35	Регуляторные Т-клетки, моноциты, эндотелиальные клетки, эпителиальные клетки, гладкомышечные клетки	ЕК-клетки, активированные Т-клетки	Подавление пролиферации эффекторных Т-клеток, увеличение синтеза ИЛ-10 и пролиферации регуляторных Т-клеток
ИЛ-39	В-клетки, дендритные клетки, макрофаги	Эндотелиальные клетки	Провоспалительный цитокин

что ось ИЛ-17/ИЛ-23 играет более важную роль в развитии аутоиммунной патологии, чем ось ИЛ-12/ИФНγ [9, 10]. Th17-клетки характеризуются специфическим геномным автографом, включающим фактор транскрипции RORγt (retinoic acid-receptor-related orphan receptor) или RORC у человека, и индуцируют синтез провоспалительных цитокинов ИЛ-17, ИЛ-22, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), ИЛ-21 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) [11]. Наряду с ИЛ-23, в активации Th17-клеток принимают участие трансформирующий фактор роста (ТФР) β, который в присутствии провоспалительных цитокинов, в первую очередь ИЛ-6, индуцирует STAT3 (signal transducer and activator of transcription) зависимую активацию генов Th17-клеток (*Rorc*, *IL17*, *IL23R*) и подавляет экспрессию фактора транскрипции FOXP3 (forkhead box P3), регулирующего дифференцировку регуляторных Т-клеток (Трег). Последние, ингибируя экспрессию RORC, подавляют образование Th17-клеток, но под влиянием «провоспалительных» цитокинов могут трансформироваться в «патогенные» Th17-клетки – так называемый феномен «пластичности» Th17/Трег [12]. Выявлены дополнительные гены (*Gpr65*, *Toso*, *Plzp*), связанные с поддержанием

«патогенности» Th17-клеток и CD5-антиген-подобный белок (CD5L, CD5 antigen-like), отменяющий патогенный потенциал Th17-клеток [13]. До недавнего времени предполагали, что Th17-клетки, индуцированные ТФР-β и ИЛ-6, обладают слабой «патогенностью» и не способны индуцировать аутоиммунную патологию. Однако недавно было показано, что транс-презентация ИЛ-6 дендритными клетками, связывающимися с ИЛ-6 Р, также принимает участие в формировании «патогенных» Th17-клеток [14]. Хотя сам по себе ИЛ-23 не способен индуцировать дифференцировку наивных CD4+ Т-клеток в Th17-клетки, он играет фундаментальную роль в поддержании «патогенного» провоспалительного фенотипа Th17-клеток (*Rorc* и *IL17*) и их эффекторных генов (*IL22*, *Csf2*, *Ifng*), индуцируя экспрессию гена *IL23* и ингибируя синтез цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-27 и ИЛ-12), подавляющих активацию и дифференцировку Th17-клеток [15, 16]. Семейство ИЛ-17 – это маркерные цитокины, отражающие активацию оси ИЛ-23/ИЛ-17. К ним относятся 6 цитокинов: ИЛ-17А, ИЛ-17В, ИЛ-17С, ИЛ-17D, ИЛ-17Е (ИЛ-25) и ИЛ-17F [6, 11]. Наиболее мощной «провоспалительной» активностью обладает ИЛ-17А (а также ИЛ-17F). ИЛ-17В, ИЛ-17С и ИЛ-17D также классифицируются как «провоспалительные» цитокины,

а ИЛ-17Е (также известный как ИЛ-25), напротив, участвует в генерации Th2-клеток, и ингибирует активацию Th17-клеток. Связывание ИЛ-17 с соответствующим рецептором индуцирует активацию факторов транскрипции NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) C/EBP (CCAT/enhancer-binding proteins) и AP1 (activation protein-1) и др., регулирующих функцию генов многих цитокинов, участвующих в развитии воспаления, локализованных в эндотелии сосудов, макрофагах, фибробластах, остеобластах и хондроцитах и др. ИЛ-17 проявляет синергическое действие с другими цитокинами (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-22, ИФН- γ , ГМ-КСФ) в отношении индукции и хронизации воспаления.

Данные, касающиеся доказанных или предполагаемых патогенетических механизмов участия оси ИЛ-23/ИЛ-17 в патогенезе ИВЗ и новых возможностей фармакотерапии, суммированы в серии обзоров [3, 4, 12, 16, 17]. В рамках данного обзора основное внимание будет уделено ПсА, который классифицируется как заболевание с чертами как аутовоспалительной, так и аутоиммунной патологии (mixed pattern) [1], а ведущие механизмы его патогенеза связаны с активацией оси ИЛ-23/ИЛ-17 [9, 16, 18, 19]. Об этом свидетельствуют следующие факты:

- в синовиальной ткани, полученной от пациентов с ПсА, отмечено увеличение транскриптов ИЛ-23, а также связанных с последним ИЛ-17А, ИЛ-21 и хемокинового лиганда 13 (CXCL13);
- увеличение числа ИЛ-23 р19 и ИЛ-23 Р клеток в синовиальной ткани коррелирует с активностью воспаления и лимфоидно-миелоидными и диффузными миелоидными патотипами;
- у пациентов с ПсА в клетках воспалительных инфильтратов тканей суставов и энтезисов наблюдается гиперэкспрессия ИЛ-23 Р;
- несколько генных полиморфизмов, ассоциирующихся с ИЛ-23 Р (*IL12B*, *IL23A*, *IL23R*, *STAT3*) связаны с риском развития ПсА;
- в сыворотке и синовиальной жидкости у пациентов с ПсА выявляется увеличение концентрации ИЛ-17 и ИЛ-23, коррелирующее с воспалительной активностью заболевания.

Применение гуселькумаба при псориатическом артрите

В настоящее время блокада ИЛ-23 (наряду с ИЛ-17 и ФНО- α) рассматривается как эффективный подход к лечению ПсА и других ИВЗ, связанных с активацией оси ИЛ-23/ИЛ-17 [20]. К классу препаратов, ингибирующих ИЛ-23, относятся моноклональные антитела (мАТ) к р40 ИЛ-12 и ИЛ-23 (устекинумаб и бриакинумаб) и мАТ к р19 ИЛ-23 (гуселькумаб, рисанкизумаб и тилдракизумаб), а также ингибиторы JAK, блокирующие сигнализацию этого цитокина.

Наибольшее число исследований посвящены гуселькумабу (ГУС) (Guselkumab, TREMFYA, Janssen, Johnson&Johnson, США), представляющему собой полностью человеческие моноклональные антитела IgG- λ с высокой афинностью, селективно взаимодействующие с р19 субъединицей ИЛ-23. ГУС является первым препаратом этого класса, разрешенным к применению в США, Европе и России у пациентов с псориазом и единственным препаратом этого класса, разрешенным к применению при ПсА.

ГУС блокирует взаимодействие между ИЛ-23 и мембранным ИЛ-23 Р, тем самым отменяя ИЛ-23 опосредованную сигнализацию, участвующую в активации провоспалительного цитокинового каскада. У пациентов с ПсА на фоне лечения ГУС уже через 4 недели наблюдается снижение уровня С-реактивного белка (СРБ) и сывороточного амилоидного белка А (SSA), ИЛ-6, а также Th17-эффекторных цитокинов (ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-22), которое нарастает через 24 недели ($p < 0,05$). При этом снижение концентрации этих цитокинов на фоне лечения ГУС было выражено в большей степени, чем при лечении устекинумабом. Примечательно, что базальный уровень ИЛ-17А и ИЛ-17F коррелировал с активностью поражения кожи и эффективностью ГУС в отношении кожных проявлений, но не с поражением суставов. Это свидетельствует о том, что мышечно-скелетные проявления и поражение кожи при ПсА могут быть связаны с частично неперекрещивающимися патогенетическими механизмами [21]. Эффективность терапии ГУС у пациентов с псориазом ассоциировалась со снижением концентрации ИЛ-17 А, ИЛ-17F, ИЛ-22 и ИЛ-21, в то время как обострения после отмены терапии — с увеличением концентрации этих цитокинов [22].

У пациентов с псориазом и ПсА ГУС обладает линейным фармакокинетическим профилем (до 10–300 мг, подкожно) [23]; в зависимости от дозы ГУС равновесная концентрация в сыворотке колеблется от 1,2 до 3,8 мкг/мл, а биодоступность составляет 49%. При изучении популяционной фармакокинетики ГУС у пациентов с псориазом объем распределения составляет 15,3 л, клиренс — 0,516 л/день, период полувыведения — 18,1 дня [23, 24]. Как и эндогенный IgG, ГУС элиминируется посредством внутриклеточного катаболизма, распадаясь на аминокислоты и пептиды. Печеночная и почечная недостаточность, а также прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и стандартных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), включая метотрексат (МТ), не влияют на фармакокинетику ГУС.

Эффективность

Эффективность ГУС в отношении поражения кожи (PASI75/90/100) у пациентов с псориазом продемонстрирована в серии рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РПКИ) фазы 2 и 3: X-PLORE (сравнение с плацебо (ПЛ)) [25], VOYAGE 1 (сравнение с ПЛ и МАТ к ФНО- α адалимумабом) [26], VOYAGE 2 (сравнение с ПЛ и адалимумабом) [27], EXLIPSE (сравнение с МАТ к ИЛ-17А секукинумабом) [28, 29], ORION [30], исследование М. Ohtsuki и соавт. [31], NAVIGATE (неэффективность МАТ к И-12/ИЛ-23 устекинумаба) [32].

Как и при псориазе, изучению эффективности ГУС при ПсА было посвящено несколько многоцентровых РПКИ фазы 2а [33] и фазы 3 — DISCOVERY 1 [34], DISCOVERY 2 [35, 36] (табл. 3) и COSMOS [37].

В исследования DISCOVERY-1 и DISCOVERY-2 вошли пациенты, соответствующие классификационным критериям ПсА, имевшие ≥ 3 припухших суставов, ≥ 3 болезненных суставов и концентрацию СРБ $\geq 0,3$ мг%, несмотря на стандартную терапию, а также клинические признаки псориаза (в настоящем или в прошлом). В исследовании DISCOVERY-1 около 30% ранее получали лечение одним или двумя ингибиторами ФНО- α , а в исследование

Таблица 3. Эффективность гуселькумаба у пациентов с псориатическим артритом по данным РПКИ DISCOVERY-1 и DISCOVERY 2

Группы пациентов	Эффективность (%)		Среднее квадратичное изменение от исходного SF-39 MCS		SF-36 MCS
	ACR20	IGA	HAQ-DI	SF-36 PCS	
Исходы через 24 недели					
DISCOVERY-1 (не получавшие и получавшие ингибиторы ФНО-α)					
ГУС 100 мг (8 нед.) (n=127)	52***	57***	-0,32***	6,10***	3,20
ГУС 100 мг (4 нед.) (n=128)	59***	75***	-0,40***	6,87***	3,60
Плацебо (n=126)	22	15	-0,07	1,96	2,37
DISCOVERY- 2 (не получавшие ингибиторы ФНО-α)					
ГУС 100 мг (8 нед.) (n=248)	64***	70***	-0,37***	7,39*	4,17
ГУС 100 мг (4 нед.) (n=245)	64***	68***	-0,40***	7,04*	4,22
Плацебо (n=246)	33	19	-0,13	3,42	2,14
Исходы через 52 недели					
DISCOVERY-1 (не получавшие и получавшие ингибиторы ФНО-α)					
Продолжали лечение ГУС 100 мг (8 нед.) (n=127)	60	63	-0,4	6,6	4,4
Продолжали лечение ГУС 100 мг (4 нед.) (n=128)	73	82	-0,50	8,6	4,3
Начали лечение ГУС 100 мг (4 нед.) (n=126)	56	68	-0,3	5,5	4,1
DISCOVERY-2 (не получавшие ингибиторы ФНО-α)					
Продолжали лечение ГУС 100 мг (8 нед.) (n=248)	75	74	-0,5	9,0	4,3
Продолжали лечение ГУС 100 мг (4 нед.) (n=245)	71	79	-0,5	8,6	4,4
Начали лечение ГУС 100 мг (4 нед.) (n=246)	64	79	-0,4	7,5	4,0

Примечание: SF-36 – Short Form 36; MCS – Mental Component Summary; ACR20 – 20%-е улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology); IGA – Investigator's Global Assessment; HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire – Disability Index; PCS – Physical Component Summary; ГУС – гуселькумаб; *** – $p < 0,0001$; ** – $p < 0,001$; * – $p < 0,05$

DISCOVERY-2 включались только пациенты, не получавшие ранее ГИБП. В обоих РПКИ пациенты были рандомизированы на группы, получавшие ГУС в дозе 100 мг каждые 4 недели (ГУС-4 недели), ГУС в дозе 100 мг каждые 8 недель (ГУС-8 недель) и плацебо. Стратификация пациентов зависела от характера терапии или исходной концентрации С-реактивного белка. Около 60% пациентов в качестве базовой терапии получали метотрексат. Через 24 недели ПЛ-контролируемого периода все пациенты продолжали получать ГУС-4 недели до 52-й или 100-й недели [34, 35, 38, 39].

По данным обоих исследований, независимо от тактики применения ГУС, демографических и клинических характеристик пациентов (включая тяжесть поражения кожи и предшествующую терапию) эффективность ГУС по такому показателю, как 20%-е улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR20, American College of Rheumatology 20% improvement), была выше, чем эффективность ПЛ. В исследовании DISCOVERY-2 статистически значимые различия в эффективности ГУС по сравнению с ПЛ были заметны уже через 4 недели после 1-й инъекции препарата ($p < 0,05$) [35], в исследовании DISCOVERY-1 – через 8 недель [34]. Через 24 недели улучшение на фоне лечения ГУС отмечено при анализе всех индивидуальных компонентов ACR [40]. Через 24 недели у большего числа пациентов в группах ГУС-8 недель и ГУС-4 недели отмечено улучшение по показателю 50%-го улучшения по критериям ACR (ACR50): в DISCOVERY-1 – у 30% и 39% против 9% в группе ПЛ; в DISCOVERY-2 – у 31%, 33% против 14% соответственно ($p < 0,0001$ во всех случаях). В исследовании DISCOVERY-1 эффект по показателю 70%-го улучшения по критериям ACR (ACR70) имел место у 12% и 20% пациентов в группах ГУС-8 недель и ГУС-4 недели, а в группе ПЛ – только у 6% пациентов ($p = 0,0005$); в DISCOVERY-2 – у 19%, 13% и 4% пациентов соответственно ($p < 0,0004$) [34, 35]. Сходные результаты

получены при оценке динамики DAS28-СРБ. В группах ГУС-8 недель и ГУС-4 недели состояния минимальной активности достигло большее число пациентов, чем в группе ПЛ: 23%, 30% и 11% соответственно ($p \leq 0,012$) – в исследовании DISCOVERY-1; 25%, 19% и 6% соответственно ($p < 0,0001$) – в исследовании DISCOVERY-2. Через 24 недели в обоих исследованиях снижение среднего квадратичного изменения (LSM, least squares mean) от исходного DAS28-СРБ в группах ГУС было более выражено, чем в группе ПЛ ($p < 0,0001$ во всех случаях). Во всех группах пациентов, получавших ГУС, отмечена статистически значимая положительная динамика поражения кожи (общая оценка эффективности по мнению врача и по показателю снижения индекса поражения псориазом не менее чем на 75% (PASI75, psoriasis area and severity index) – 90% и 100%) по сравнению с ПЛ ($p \leq 0,0005$ во всех случаях). Кроме того, во всех группах пациентов ($n = 728$), получавших ГУС, зарегистрировано исчезновение признаков дактилита – у 50% (ГУС-8 недель), 45% (ГУС-4 недели) и 29% пациентов (ПЛ) ($p < 0,05$). Сходные данные получены и в отношении дактилита ($n = 473$), исчезновение которого отмечено у 59%, 64% и 42% пациентов соответственно ($p < 0,05$ во всех случаях). Оба режима назначения ГУС ассоциировались со снижением LSM Лидского индекса энтезита и дактилита ($p \leq 0,0025$).

Особый интерес представляют данные, касающиеся влияния терапии ГУС на динамику сакроилиита [41]. В предыдущих исследованиях было показано, что устекинумаб и МАТ к ИЛ-23 рисанкизумаб неэффективны у пациентов с АС [42, 43], что контрастирует с высокой эффективностью МАТ к ИЛ-17 [44]. Причины отсутствия эффекта МАТ к ИЛ-23 в отношении поражения аксиального скелета при АС не ясны. Предполагается, что это может быть связано с ИЛ-23 независимым синтезом ИЛ-17 в энтезисах и аксиальном скелете различными клетками

(CD8+ цитотоксические Т-клетки, $\gamma\delta$ Т-клетки, «врожденные» иммунные клетки, CD1x5+ нейтрофилы, тучные клетки и др.) [45–48]. Суммарный анализ (post hoc) исследований DISCOVERY показал, что на фоне лечения ГУС через 24 и 52 недели независимо от дозы ГУС у пациентов с ПсА ($n=312$) наблюдалось улучшение индекса BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), более в спине и счета ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ($p<0,001$) вне зависимости от позитивности по HLA-B27 [41]. В настоящее время планируется проведение специального РПКИ для оценки эффективности ГУС у пациентов с ПсА и поражением осевого скелета (NCT04929210).

На фоне лечения ГУС отмечено замедление прогрессирования структурных нарушений в суставах (модифицированный счет van der Heijde – Sharp (vdHS)) [35, 49]. У пациентов в группе ГУС-4 недели LSM vdHS составил 0,29, в группе ПЛ – 0,95 ($p=0,011$), но в группе ГУС-8 недель значение LSM vdHS не отличалось от такового в группе ПЛ (0,52 против 0,95). Динамика среднего значения счета vdHS от 0-й до 52-й недели составила 0,99 (ГУС-8 недель) и 1,06 (ГУС-4 недели); между 52-й и 100-й неделями – 0,46 и 0,75 соответственно. У пациентов группы ПЛ, которые через 24 недели были переключены на прием ГУС-4 недели, динамика среднего значения счета vdHS составила 1,12 (0–24-я недели), 0,34 (24–52-я недели) и 0,13 (52–100-я недели).

Лечение ГУС сопровождается значительным улучшением показателей качества жизни пациентов по индексам HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire – Disability Index) и SF-36 (Short Form 36). Динамика показателей физического компонента здоровья (Mental Health – МН) SF-36 в сравниваемых группах ПЛ была статистически не значима. Суммарный анализ исследований DISCOVERY-1 и DISCOVERY-2 свидетельствует о положительном влиянии ГУС на выраженность усталости, которое проявлялось в улучшении счета FACIT-FATIGUE (Functional Assessment of Chronic Illness) и не зависело от динамики других показателей эффективности терапии в течение 1-го года терапии [50].

Клиническая эффективность ГУС сохранялась в течение длительного времени [38, 39, 49–51]. В РПКИ DISCOVERY эффективность ГУС (ACR20) через 52 недели была выше, чем через 24 недели. Эффект в группах ГУС-4 недели и ГУС-8 недель по ACR50 составил 39% и 54% в исследовании DISCOVERY-1, 48% и 46% в DISCOVERY-2; эффект по ACR70–26% и 29% в DISCOVERY-1, 28% и 28% соответственно в DISCOVERY-2). Через 100 недель в исследовании DISCOVERY-2 эффект по ACR20 отмечен у 74% (ГУС-8 недель) и 76% пациентов (ГУС-4 недели). По ACR50 эффективность терапии имела место у 55% (ГУС-8 недель) и 56% (ГУС-4 недели) пациентов, по ACR70 – у 36% и 35% пациентов, соответственно.

Большой интерес представляют материалы РПКИ фазы IIb COSMOS, в котором специально изучалась эффективность ГУС у пациентов с ПсА, резистентных к терапии ингибиторами ФНО- α [37]. Напомним, что примерно у 40% пациентов с ПсА на фоне лечения ингибиторами ФНО- α не наблюдается клинического улучшения, даже по критерию ACR20, а «переключение» с одного ингибитора ФНО- α на другой ассоциируется с прогрессирующим снижением эффективности каждого последующего ингибитора ФНО- α [52, 53]. Кроме того,

на фоне лечения ингибиторами ФНО- α могут наблюдаться парадоксальное обострение псориатического поражения кожи [54] и увеличение риска инфекционных осложнений, в том числе оппортунистических инфекций, по сравнению с ингибиторами ИЛ-17А и ингибиторами ИЛ-12/ИЛ-23 [55]. Хотя в исследовании DISCOVERY-1 около трети пациентов в анамнезе имели опыт применения 1–2 ингибиторов ФНО- α , эффективность ГУС у этой категории пациентов с тяжелым ПсА требовала специального изучения.

В РПКИ COSMOS вошли 285 пациентов с активным ПсА (≥ 3 болезненных и припухших суставов), которые прекратили лечение ингибиторами ФНО- α из-за неэффективности или плохой переносимости [37]. Пациенты были рандомизированы (2:1) на группы: получавшие ГУС в дозе 100 мг (0, 4 недели, а затем каждые 8 недель) и ПЛ. Длительность исследования составила 44 недели. Через 24 недели пациенты, получавшие ПЛ, были переведены на лечение ГУС-4 недели (табл. 4).

Через 24 недели эффективность ГУС в отношении как суставных, так и кожных проявлений ПсА была статистически значимо выше, чем эффективность ПЛ, по большинству «первичных» и «вторичных» конечных точек и не зависела от пола, возраста, исходного числа болезненных и припухших суставов, концентрации СРБ, приема стандартных БПВП, ГК, НПВП, предшествующего приема одного или двух ингибиторов ФНО- α и причины отмены терапии этих препаратов. В группе ПЛ переключение на прием ГУС ассоциировалось нарастанием эффективности терапии. Хотя абсолютная эффективность ГУС у пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО- α , была ниже, чем у пациентов, не получавших в прошлом эти препараты,

Таблица 4. Эффективность ГУС по сравнению с ПЛ по данным РПКИ COSMOS

Показатели	24 недели		48 недель	
	ГУС ($n=189$)	ПЛ ($n=96$)	ГУС ($n=189$)	ПЛ→ГУС ($n=51$)
ACR20, %	44,4 ($p<0,001$)	19,8	57,7	54,9
ACR50, %	19,6 ($p<0,001$)	5,2	39,2	29,4
ACR70, %	7,9 ($p=0,018$)	1,0	23,8	17,6
HAQ-DI ($\geq 0,35$ балла улучшения от исходного), %	37,5 ($p<0,001$)	16,1	53,4	37,0,25
SF-36 (LSM)	2,10 ($p<0,07$)	0,36		
PASI75, %	59,4 ($p<0,001$)	9,4	74,4	82,6
PASI90, %	51,1 ($p<0,001$)	7,56	66,9	60,9
FACIT-F (≥ 4 пункта от исходного)	42,9 ($p<0,001$)	20,8	55,6	51,0

Примечание: ГУС – гуселькумаб; ПЛ – плацебо; ACR20–20%-е улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology); ACR50–50%-е улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology); ACR70–70%-е улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology); HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire – Disability Index; SF-36 – Short Form 36; LSM – среднее квадратичное изменение (least squares mean); PASI75 – снижение индекса поражения псориазом (Psoriasis Area and Severity Index) не менее чем на 75%; PASI90 – снижение индекса поражения псориазом (Psoriasis Area and Severity Index) не менее чем на 90%; FACIT-F – Functional Assessment of Chronic Illness

различия в сравнительной эффективности (ACR20) существенно не отличались и составили 25–28% и 30–31% в DISCOVERY-1 и DISCOVERY-2 соответственно.

Прямого сравнения ГУС, ингибиторов ФНО- α и ингибиторов ИЛ-17А у пациентов с ПсА не проводилось, но данные метаанализа свидетельствуют о том, что у пациентов, не получавших в прошлом ГИБП, все три класса препаратов обладают примерно одинаковой эффективностью [56]. Материалы непрямого сравнения эффективности ГУС (суммарный анализ РПКИ DISCOVERY) и устекинумаба (РПКИ PSUMMIT 1 и 2) [57–59] свидетельствуют о более высокой эффективности ГУС в отношении поражения кожи (PASI90) и суставов (ACR20) через 52 недели терапии [60]. Как уже отмечалось, у пациентов с псориазом ГУС более эффективен в отношении поражения кожи, чем секукинумаб [29].

Безопасность

В целом лечение ГУС-4 недели и ГУС-8 недель пациентов с ПсА хорошо переносится и редко приводит к развитию тяжелых нежелательных лекарственных реакций (НЛР) [33–37, 61, 62]. По данным суммарного анализа материалов исследований DISCOVERY-1 и DISCOVERY-2, частота связанных с лечением НЛР составляет 48,5% (DISCOVERY-1), 48,8% (DISCOVERY-2) и 47,3% (ПЛ) [62]. Наиболее частыми НЛР были назофарингит, увеличение концентрации печеночных ферментов (обратимое, без гипербилирубинемии), инфекции верхних дыхательных путей. Тяжелые НЛР имели место у 1,9% (ГУС-4 недели), 2,1% (ГУС-8 недель) и 3,2% пациентов (ПЛ), очень тяжелые — у 0,8%, 0,5% и 1,6% пациентов соответственно. Развитие НЛР редко приводило к необходимости прерывания лечения — у 1,3%, 2,1% и 1,9% пациентов соответственно; а частота инъекционных реакций составила 1,3%, 1,1% и 0,3% в соответствующих сравниваемых группах. Нейтропения чаще наблюдалась на фоне ГУС, чем на фоне ПЛ: степень 1 — у 5,6%, 5,9% и 3,2%; степень 2 — у 1,6%, 1,6% и 0,8%; степень 3–4 — у 0%, 0,8% и 0,8% пациентов соответственно. Развитие нейтропении не ассоциировалось с инфекционными осложнениями. Одно или более инфекционное осложнение (по сообщениям пациентов) отмечалось у 19,5%, 21,4% и 20,7% пациентов, а тяжелые инфекционные осложнения — у 0,3%, 0,8% и 0,8% пациентов в группах ГУС-4 недели, ГУС-8 недель и ПЛ соответственно. Данные, касающиеся развития активного туберкулеза или оппортунистических инфекций, отсутствуют. В процессе длительного наблюдения за пациентами в течение 60 недель (DISCOVERY-1; 365 пациенто-лет) [38] и 112 недель (DISCOVERY-2; 1392 пациенто-лет) [49] необычных НЛР и нарастания частоты НЛР отмечено не было. Частота тяжелых инфекционных осложнений на фоне лечения ГУС составила 1,1 на 100 пациенто-лет (DISCOVERY-1) и 1,9 на 100 пациенто-лет (DISCOVERY-1), а в группе ПЛ — 3,5 и 0,9 на 100 пациенто-лет соответственно. В исследовании DISCOVERY-2 развитие оппортунистических инфекций (грибковый эзофагит и диссеминированный герпес) отмечено у 3 пациентов, получавших ГУС-8 недель, листериозный менингит — у 1 пациента, переключенного с ПЛ на ГУС-4 недели. В исследованиях DISCOVERY, только у 2 пациентов были обнаружены антилекарственные антитела, в одном случае — нейтрализующие,

но без развития инъекционных реакций и снижения эффективности терапии.

Материалы, касающиеся безопасности лечения ГУС пациентов в период пандемии COVID-19, немногочисленны [63–68]. У всех пациентов, заболевших COVID-19 и получавших ГУС, наблюдалось мягкое течение инфекции, не потребовавшее госпитализации, а у одного пациента с псориазом отмечено быстрое клиническое улучшение, проявляющееся уменьшением одышки и лихорадки [63]. Применение ГУС не влияло на синтез IgG-антител к SARS-CoV-2 [68]. На фоне лечения ингибиторами ИЛ-23 не отмечено увеличения риска инфекций верхних дыхательных путей [69]. Предполагается, что ингибиторы ИЛ-23 как класс препаратов не влияют на риск инфекции SARS-CoV-2 [70] и эффективность вакцинации против SARS-CoV-2 [71–74].

Заключение

В настоящее время ГУС является единственным типом МАТ к ИЛ-23, зарегистрированным для лечения ПсА; его применение при ПсА поддержано NICE (National Institute for Health and Care Excellence, Великобритания) [75, 76]. ГУС проходит клинические испытания для лечения воспалительных заболеваний кишечника [77] и гнойного гидраденита. У пациентов с псориазом ГУС более эффективен, чем устекинумаб, секукинумаб [28, 29], а при ПсА — по крайней мере не уступает другим ГИБП [56], хотя, по данным метаанализа РПКИ, секукинумаб более эффективен в отношении поражения суставов (ACR20/50), а ГУС — в отношении поражения кожи (PASI75) [78]. По сравнению с ингибиторами ФНО- α , ГУС реже вызывает развитие инфекционных осложнений и не увеличивает риск реактивации латентной туберкулезной инфекции [79]. К преимуществам ГУС следует отнести очень быстрое развитие клинического эффекта и удобную для пациентов схему применения препарата (1 раз в 2 месяца, подкожно).

В клинической практике у пациентов с псориазом и ПсА ($n=3251$) применение ГУС ассоциируется с наиболее высокой приверженностью к лечению (59,5%) по сравнению с устекинумабом (57%), секукинумабом (47,9%), иксекизумабом (47,6%), адалимумабом (46,8%), этанерцептом (37,4%) и цертолизумабом (22,0%) [80]. Предварительные результаты свидетельствуют о том, что при раннем ПсА лечение ГУС высокоэффективно (65% пациентов достигли низкой активности заболевания, 35% — ремиссии) в отношении поражения периферических суставов и аксиальных проявлений [81], предотвращает развитие ПсА у пациентов с псориазом, имеющим высокий риск развития ПсА [82]. Эти данные в перспективе могут иметь очень большое значение для профилактики развития ПсА у пациентов с псориазом [83, 84].

В новых рекомендациях GRAPPA [85, 86] применение ингибиторов ИЛ-23 рекомендуется пациентам с ПсА, резистентным к терапии стандартными БПВП, в том числе имеющим периферический артрит, энтезиты, дактилит, псориатическое поражение кожи и ногтей. Однако эти рекомендации не учитывают новых данных, свидетельствующих о эффективности ГУС у пациентов с ПсА, резистентных к ингибиторам ФНО- α (РПКИ COSMOS) [37], и в отношении аксиальных проявлений заболевания [41]. Эти данные будут учтены при подготовке новой

версии рекомендаций Ассоциации ревматологов России, касающихся лечения ПсА.

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.

Конфликт интересов

ЕЛН: бюро докладчиков AbbVie, Eli Lilly, Janssen Pharmaceuticals, Novartis, Pfizer, R-Pharm, БИОКАД.

ТБК: бюро докладчиков AbbVie, BMS, Eli Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Janssen Pharmaceuticals, БИОКАД.

КС: консультант и спикер Eli Lilly и Janssen Pharmaceuticals.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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
- Schett G, McInnes IB, Neurath MF. Reframing immune-mediated inflammatory diseases through signature cytokine hubs. *N Engl J Med*. 2021;385(7):628-639. doi: 10.1056/NEJMra1909094
- Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ. The IL-23-IL-17 immune axis: From mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(9):585-600. doi: 10.1038/nri3707
- Li H, Tsokos GC. IL-23/IL-17 axis in inflammatory rheumatic diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;60(1):31-45. doi: 10.1007/s12016-020-08823-4
- Schinocca C, Rizzo C, Fasano S, Grasso G, La Barbera L, Ciccio F, et al. Role of the IL-23/IL-17 pathway in rheumatic diseases: An overview. *Front Immunol*. 2021;12:637829. doi: 10.3389/fimmu.2021.637829
- McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 family of cytokines in health and disease. *Immunity*. 2019;50(4):892-906. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.021
- Matsuzaki G, Umemura M. Interleukin-17 family cytokines in protective immunity against infections: Role of hematopoietic cell-derived and non-hematopoietic cell-derived interleukin-17. *Microbiol Immunol*. 2018;62(1):1-13. doi: 10.1111/1348-0421.12560
- Tait Wojno ED, Hunter CA, Stumhofer JS. The immunobiology of the interleukin-12 family: Room for discovery. *Immunity*. 2019;50(4):851-870. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.011
- Najm A, McInnes IB. IL-23 orchestrating immune cell activation in arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(Suppl 4):iv4-iv15. doi: 10.1093/rheumatology/keab266
- Ruiz de Morales JMG, Puig L, Daudén E, Cañete JD, Pablos JL, Martín AO, et al. Critical role of interleukin (IL)-17 in inflammatory and immune disorders: An updated review of the evidence focusing in controversies. *Autoimmun Rev*. 2020;19(1):102429. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102429
- Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):68-86. [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: A focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):68-86 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
- Noack M, Miossec P. Th17 and regulatory T cell balance in autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev*. 2014;13:668-677. doi: 10.1016/j.autrev.2013.12.004
- Hasegawa H, Mizoguchi I, Orii N, Inoue S, Katahira Y, Yoneto T, et al. IL-23p19 and CD5 antigen-like form a possible novel heterodimeric cytokine and contribute to experimental autoimmune encephalomyelitis development. *Sci Rep*. 2021;11(1):5266. doi: 10.1038/s41598-021-84624-9
- Heink S, Yogev N, Garbers C, Herwerth M, Aly L, Gasperi C, et al. Trans-presentation of IL-6 by dendritic cells is required for the priming of pathogenic T_H17 cells. *Nat Immunol*. 2017;18(1):74-85. doi: 10.1038/ni.3632
- Pastor-Fernández G, Mariblanca IR, Navarro MN. Decoding IL-23 signaling cascade for new therapeutic opportunities. *Cells*. 2020;9(9):2044. doi: 10.3390/cells9092044
- Sherlock JP, Cua DJ. Interleukin-23 in perspective. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(Suppl 4):iv1-iv3. doi: 10.1093/rheumatology/keab461
- Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ, Дубинина ТВ, Лиля АМ. Ингибиторы ИЛ23/ИЛ17 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые горизонты. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):400-406. [Nasonov EL, Korotaeva TV, Dubinina TV, Lila AM. IL-23/IL-17 inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases: New horizons. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):400-406 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-400-406
- Bravo A, Kavanaugh A. Bedside to bench: defining the immunopathogenesis of psoriatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(11):645-656. doi: 10.1038/s41584-019-0285-8
- Silvani E, Missiroli S, Perrone M, Patergnani S, Boncompagni C, Bortoluzzi A, et al. From bed to bench and back: TNF-α, IL-23/IL-17A, and JAK-dependent inflammation in the pathogenesis of psoriatic synovitis. *Front Pharmacol*. 2021;12:672515. doi: 10.3389/fphar.2021.672515
- Bianchi E, Vecellio M, Rogge L Editorial: Role of the IL-23/IL-17 pathway in chronic immune-mediated inflammatory diseases: Mechanisms and targeted therapies. *Front Immunol*. 2021;12:770275. doi: 10.3389/fimmu.2021.770275
- Sweet K, Song Q, Loza MJ, McInnes IB, Ma K, Leander K, et al. Guselkumab induces robust reduction in acute phase proteins and type 17 effector cytokines in active psoriatic arthritis: Results from phase 3 trials. *RMD Open*. 2021;7(2):e001679. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001679
- Gordon KB, Armstrong AW, Foley P, Song M, Shen YK, Li S, et al. Guselkumab efficacy after withdrawal is associated with suppression of serum IL-23-regulated IL-17 and IL-22 in psoriasis: VOYAGE 2 study. *J Invest Dermatol*. 2019;139(12):2437-2446.e1. doi: 10.1016/j.jid.2019.05.016
- Zhuang Y, Calderon C, Marciniak SJ Jr, Bouman-Thio E, Szapary P, Yang TY, et al. First-in-human study to assess guselkumab (anti-IL-23 mAb) pharmacokinetics/safety in healthy subjects and patients with moderate-to-severe psoriasis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(11):1303-1310. doi: 10.1007/s00228-016-2110-5
- Yao Z, Hu C, Zhu Y, Xu Z, Randazzo B, Wasfi Y, et al. Population pharmacokinetic modeling of guselkumab, a human IgG1λ monoclonal antibody targeting IL-23, in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(5):613-627. doi: 10.1002/jcph.1063
- Gordon KB, Duffin KC, Bissonnette R, Prinz JC, Wasfi Y, Li S, et al. A phase 2 trial of guselkumab versus adalimumab for plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2015;373(2):136-144. doi: 10.1056/NEJMoa1501646
- Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for

- the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):405-417. doi: 10.1016/j.jaad.2016.11.041
27. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):418-431. doi: 10.1016/j.jaad.2016.11.042
28. Reich K, Armstrong AW, Langley RG, Flavin S, Randazzo B, Li S, et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): Results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10201):831-839. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31773-8
29. Blauvelt A, Armstrong AW, Langley RG, Gebauer K, Thaęi D, Bagel J, et al. Efficacy of guselkumab versus secukinumab in subpopulations of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results from the ECLIPSE study. *J Dermatolog Treat*. 2021 Aug 4:1-8. doi: 10.1080/09546634.2021.1959504
30. Ferris LK, Ott E, Jiang J, Hong HC, Li S, Han C, et al. Efficacy and safety of guselkumab, administered with a novel patient-controlled injector (One-Press), for moderate-to-severe psoriasis: Results from the phase 3 ORION study. *J Dermatol Treat*. 2020;31(2):152-159. doi: 10.1080/09546634.2019.1587145
31. Ohtsuki M, Kubo H, Morishima H, Goto R, Zheng R, Nakagawa H. Guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, for the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis in Japanese patients: Efficacy and safety results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatol*. 2018;45(9):1053-1062. doi: 10.1111/1346-8138.14504
32. Langley RG, Tsai TF, Flavin S, Song M, Randazzo B, Wasfi Y, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: Results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol*. 2018;178(1):114-123. doi: 10.1111/bjd.15750
33. Mease PJ, Gladman DD, Deodhar A, McGonagle DG, Nash P, Boehncke WH, et al. Impact of guselkumab, an interleukin-23 p19 subunit inhibitor, on enthesitis and dactylitis in patients with moderate to severe psoriatic arthritis: Results from a randomised, placebo-controlled, phase II study. *RMD Open*. 2020;6(2):e001217. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001217
34. Deodhar A, Helliwell PS, Boehncke WH, Kollmeier AP, Hsia EC, et al.; DISCOVER-1 Study Group. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naïve or had previously received TNF α inhibitor treatment (DISCOVER-1): A double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10230):1115-1125. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30265-8
35. Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, Kollmeier AP, Hsia EC, Xu XL, et al.; DISCOVER-2 Study Group. Guselkumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): A double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10230):1126-1136. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30263-4
36. Deodhar A, Gottlieb AB, Boehncke WH, Dong B, Wang Y, Zhuang Y, et al.; CNTO1959PSA2001 Study Group. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet*. 2018;391(10136):2213-2224. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30952-8
37. Coates LC, Gossec L, Theander E, Bergmans P, Neuhold M, Karyekar CS, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who are inadequate responders to tumour necrosis factor inhibitors: Results through one year of a phase IIb, randomised, controlled study (COSMOS). *Ann Rheum Dis*. 2021 Nov 24;annrheumdis-2021-220991. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220991
38. Ritchlin CT, Helliwell PS, Boehncke WH, Soriano ER, Hsia EC, Kollmeier AP, et al. Guselkumab, an inhibitor of the IL-23p19 subunit, provides sustained improvement in signs and symptoms of active psoriatic arthritis: 1 year results of a phase III randomised study of patients who were biologic-naïve or TNF α inhibitor-experienced. *RMD Open*. 2021;7(1):e001457. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001457
39. McInnes IB, Rahman P, Gottlieb AB, Hsia EC, Kollmeier AP, Chakravarty SD, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an interleukin-23p19-specific monoclonal antibody, through one year in biologic-naïve patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(4):604-616. doi: 10.1002/art.41553
40. Gottlieb AB, Mease PJ, Merola JF, Kollmeier AP, Hsia EC, Xu XL, et al. 15281 Effects of guselkumab on articular components of American College of Rheumatology score and skin responses in patients with active psoriatic arthritis: Results from the phase 3 DISCOVER-2 study. *JAAD*. 2020;83(Suppl 6):AB145.
41. Mease P, Helliwell PS. Efficacy of guselkumab on axial involvement in patients with active psoriatic arthritis and sacroiliitis: A post-hoc analysis of the phase 3 DISCOVER-1 and DISCOVER-2 studies. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(10):e715-723. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00105-3
42. Deodhar A, Gensler LS, Sieper J, Clark M, Calderon C, Wang Y, et al. Three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(2):258-270. doi: 10.1002/art.40728
43. Baeten D, Østergaard M, Wei JC, Sieper J, Järvinen P, Tam LS, et al. Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: Results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(9):1295-1302. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213328
44. Dubash S, Bridgewood C, McGonagle D, Marzo-Ortega H. The advent of IL-17A blockade in ankylosing spondylitis: Secukinumab, ixekizumab and beyond. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(2):123-134. doi: 10.1080/1744666X.2019.1561281
45. McGonagle DG, McInnes IB, Kirkham BW, Sherlock J, Moots R. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: Recent advances and controversies. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(9):1167-1178. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215356
46. Baeten D, Adamopoulos IE. IL-23 Inhibition in ankylosing spondylitis: Where did it go wrong? *Front Immunol*. 2021;11:623874. doi: 10.3389/fimmu.2020.623874
47. McGonagle D, Watad A, Sharif K, Bridgewood C. Why inhibition of IL-23 lacked efficacy in ankylosing spondylitis. *Front Immunol*. 2021;12:614255. doi: 10.3389/fimmu.2021.614255
48. Mease P, van den Bosch F. IL-23 and axial disease: Do they come together? *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(Suppl 4):iv28-iv33. doi: 10.1093/rheumatology/keab617
49. McInnes IB, Rahman P, Gottlieb AB, Hsia EC, Kollmeier AP, Xu XL, et al. Long-term efficacy and safety of guselkumab, a monoclonal antibody specific to the p19 subunit of interleukin-23, through 2 years: Results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study conducted in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Nov 1. doi: 10.1002/art.42010
50. Rahman P, Mease PJ, Helliwell PS, Deodhar A, Gossec L, Kavanaugh A, et al. Guselkumab demonstrated an independent treatment effect in reducing fatigue after adjustment for clinical response — Results from two phase 3 clinical trials of 1120 patients with active psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):190. doi: 10.1186/s13075-021-02554-3
51. McGonagle D, McInnes IB, Deodhar A, Schett G, Shawi M, Kafka S, et al. Resolution of enthesitis by guselkumab and relationships to disease burden: 1-year results of two phase 3 psoriatic arthritis studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(11):5337-5350. doi: 10.1093/rheumatology/keab285

52. Mantravadi S, Ogdie A, Kraft WK. Tumor necrosis factor inhibitors in psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(8):899-910. doi: 10.1080/17512433.2017.1329009
53. Merola JF, Lockshin B, Mody EA. Switching biologics in the treatment of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(1):29-37. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.02.001
54. Li SJ, Perez-Chada LM, Merola JF. TNF inhibitor-induced psoriasis: Proposed algorithm for treatment and management. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis*. 2019;4(2):70-80. doi: 10.1177/2475530318810851
55. Li X, Andersen KM, Chang HY, Curtis JR, Alexander GC. Comparative risk of serious infections among real-world users of biologics for psoriasis or psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(2):285-291. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216102
56. Mease PJ, McInnes IB, Tam LS, Eaton K, Peterson S, Schubert A, et al. Comparative effectiveness of guselkumab in psoriatic arthritis: results from systematic literature review and network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(5):2109-2121. doi: 10.1093/rheumatology/keab119
57. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al.; PSUMMIT 1 Study Group. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013;382(9894):780-789. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60594-2
58. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, et al.; PSUMMIT 2 Study Group. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):990-999. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204655
59. McInnes IB, Chakravarty SD, Apaolaza I, Kafka S, Hsia EC, You Y, et al. Efficacy of ustekinumab in biologic-naïve patients with psoriatic arthritis by prior treatment exposure and disease duration: Data from PSUMMIT 1 and PSUMMIT 2. *RMD Open*. 2019;5(2):e000990. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000990
60. Diels J, Thilakarathne P, Schubert A, Hassan F, Peterson S, Noël W, et al. AB0556 Comparing efficacy of guselkumab versus ustekinumab in patients with psoriasis arthritis: An adjusted comparison using individual patient data from DISCOVER 1&2 and PSUMMIT trials. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:1313.
61. Ru Y, Ding X, Luo Y, Li H, Sun X, Zhou M, et al. Adverse events associated with anti-IL-23 agents: Clinical evidence and possible mechanisms. *Front Immunol*. 2021;12:670398. doi: 10.3389/fimmu.2021.670398
62. Rahman P, Ritchlin CT, Helliwell PS, Boehncke WH, Mease PJ, Gottlieb AB, et al. Pooled safety results through 1 year of 2 phase III trials of guselkumab in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2021;48(12):1815-1823. doi: 10.3899/jrheum.201532
63. Benhadou F, Del Marmol V. Improvement of SARS-CoV-2 symptoms following Guselkumab injection in a psoriatic patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(8):e363-e364. doi: 10.1111/jdv.16590
64. Wang CJ, Truong AK. COVID-19 infection on IL-23 inhibition. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e13893. doi: 10.1111/dth.13893
65. Messina F, Piaserico S. SARS-CoV-2 infection in a psoriatic patient treated with IL-23 inhibitor. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(6):e254-e255. doi: 10.1111/jdv.16468
66. Gisondi P, Facheris P, Dapavo P, Piaserico S, Conti A, Naldi L, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on patients with chronic plaque psoriasis being treated with biological therapy: The Northern Italy experience. *Br J Dermatol*. 2020;183(2):373-374. doi: 10.1111/bjd.19158
67. Damiani G, Pacifico A, Bragazzi NL, Malagoli P. Biologics increase the risk of SARS-CoV-2 infection and hospitalization, but not ICU admission and death: Real-life data from a large cohort during red-zone declaration. *Dermatol Ther*. 2020;33(5):e13475. doi: 10.1111/dth.13475
68. Mintoff D, Benhadou F. Guselkumab does not appear to influence the IgG antibody response to SARS-CoV-2. *Dermatol Ther*. 2021 Dec 4:e15246. doi: 10.1111/dth.15246
69. Salvarani C, Bajocchi G, Mancuso P, Galli E, Muratore F, Boiardi L, et al. Susceptibility and severity of COVID-19 in patients treated with bDMARDs and tsDMARDs: A population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(7):986-988. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217903
70. Syed MN, Shin DB, Wan MT, Winthrop KL, Gelfand JM. The risk of respiratory tract infections in patients with psoriasis treated with interleukin 23 pathway-inhibiting biologics: A meta-estimate of pivotal trials relevant to decision making during the COVID-19 pandemic. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):1523-1526. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.1014
71. Gelfand JM, Armstrong AW, Bell S, Anesi GL, Blauvelt A, Calabrese C, et al. National Psoriasis Foundation COVID-19 Task Force guidance for management of psoriatic disease during the pandemic: Version 2 – Advances in psoriatic disease management, COVID-19 vaccines, and COVID-19 treatments. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(5):1254-1268. doi: 10.1016/j.jaad.2020.12.058
72. Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bermas BL, et al. American College of Rheumatology guidance for the management of rheumatic disease in adult patients during the COVID-19 pandemic: Version 3. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(2):e1-e12. doi: 10.1002/art.41596
73. Gresham LM, Marzario B, Dutz J, Kirchhof MG. An evidence-based guide to SARS-CoV-2 vaccination of patients on immunotherapies in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(6):1652-1666. doi: 10.1016/j.jaad.2021.01.047
74. Насонов ЕЛ, Лила АМ, Мазуров ВИ, Белов БС, Каратеев АЕ, Дубинина ТВ, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):239-254. [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, Belov BS, Karateev AE, Dubinina TV, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated rheumatic diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):239-254 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-239-254
75. Yang K, Oak ASW, Elewski BE. Use of IL-23 inhibitors for the treatment of plaque psoriasis and psoriatic arthritis: A comprehensive review. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(2):173-192. doi: 10.1007/s40257-020-00578-0
76. Lamb YN. Guselkumab in psoriatic arthritis: A profile of its use. *Drugs Ther Perspect*. 2021;37:285-293. doi: 10.1007/s40267-021-00840-3
77. Almradi A, Hanzel J, Sedano R, Parker CE, Feagan BG, Ma C, et al. Clinical trials of IL-12/IL-23 inhibitors in inflammatory bowel disease. *BioDrugs*. 2020;34(6):713-721. doi: 10.1007/s40259-020-00451-w
78. Song GG, Lee YH. Relative efficacy and safety of secukinumab and guselkumab for the treatment of active psoriatic arthritis: A network meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2021;59(6):433-441. doi: 10.5414/CP203906
79. Nogueira M, Warren RB, Torres T. Risk of tuberculosis reactivation with interleukin (IL)-17 and IL-23 inhibitors in psoriasis – Time for a paradigm change. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(4):824-834. doi: 10.1111/jdv.16866
80. Xu C, Teeple A, Wu B, Fitzgerald T, Feldman SR. Treatment adherence and persistence of seven commonly prescribed biologics for moderate to severe psoriasis and psoriatic arthritis in a U.S. commercially insured population. *J Dermatolog Treat*. 2021 Jul 15:1-21. doi: 10.1080/09546634.2021.1950600

81. Pantano I, Mauro D, Romano F, Gambardella A, Valenti M, Simone D, et al. Real-life efficacy of guselkumab in patients with early psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Jun 21;keab509. doi: 10.1093/rheumatology/keab509
82. Zabotti A, Giovannini I, McGonagle D, De Vita S, Stinco G, Errichetti E. Arthritis interception in patients with psoriasis treated with guselkumab. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021 Nov 27. doi: 10.1007/s13555-021-00650-5
83. Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ, Лиля АМ, Кубанов АА. Можно ли предотвратить развитие псориатического артрита у пациентов с псориазом? *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(3):250-254. [Nasonov EL, Korotaeva TV, Lila AM, Kubanov AA. Can the development of psoriatic arthritis be prevented in patients with psoriasis? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):250-254 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-250-254
84. Scher JU, Ogdie A, Merola JF, Ritchlin C. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(3):153-166. doi: 10.1038/s41584-019-0175-0
85. Coates LC, Corp N, van der Windt DA, Soriano ER, Kavanaugh A. GRAPPA Treatment Recommendations: An Update From the 2020 GRAPPA Annual Meeting. *J Rheumatol*. 2021 Feb 15;jrheum.201681. doi: 10.3899/jrheum.201681
86. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):700-712. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217159.

Насонов ЕЛ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-836>

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

Селми К.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0323-0376>

Посвящается памяти
А.Е. Зотикова

Современные возможности визуализации сосудистого повреждения при системных васкулитах крупных сосудов

Т.В. Бекетова¹, В.А. Зеленов¹, А.Е. Зотиков²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27

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

²A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery 117997, Russian Federation, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27

Контакты: Бекетова Татьяна Валентиновна, tvbek22@rambler.ru
Contact: Tatiana Beketova, tvbek22@rambler.ru

Поступила 30.04.2021
Принята 21.12.2021

Инструментальные методы визуализации сосудистого повреждения имеют ключевое значение для диагностики системных васкулитов (СВ) крупных сосудов, оценки эффективности лечения и раннего выявления рецидивов. Несмотря на стремительное развитие ревматологии с углублением представлений о патогенезе СВ, внедрением инновационных стратегий лечения и расширением методов диагностики, в настоящее время не существует универсального метода визуализации, который мог бы предоставить исчерпывающую информацию о состоянии крупных сосудов. Стандартизация инструментальных методов для оценки степени активности и диагностика рецидива относятся к ключевым нерешенным проблемам ведения пациентов с СВ крупных сосудов. В 2018 году были опубликованы рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR, European League Against Rheumatism), осветившие широкий круг проблем визуализации поражения крупных сосудов при СВ, которые стали результатом систематизированного анализа современных научных достижений и клинического опыта. Целью данной публикации является обобщение современных возможностей инструментального обследования больных системными васкулитами крупных сосудов с общей характеристикой основных положений рекомендаций EULAR и обсуждением некоторых дискуссионных вопросов.

Ключевые слова: системный васкулит крупных сосудов, гигантоклеточный артериит, артериит Такаюса, аортит, ультразвуковое дуплексное сканирование, позитронная-эмиссионная томография, компьютерная томография, ангиография, магнитно-резонансная томография, методы диагностики

Для цитирования: Бекетова ТВ, Зеленов ВА, Зотиков АЕ. Современные возможности визуализации сосудистого повреждения при системных васкулитах крупных сосудов. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):91–101.

CURRENT IMAGING TECHNIQUES IN LARGE VESSEL VASCULITIS

Tatiana V. Beketova¹, Vasily A. Zelenov¹, Andrey E. Zotikov²

Instrumental imaging modalities play an important role in the diagnosis, evaluation of treatment efficacy and early detection of recurrences in patients with large vessel systemic vasculitis (SV). There's no currently available universal imaging modality yielding comprehensive information about large vessels regardless all spectacular progress in rheumatology with associated significant insights into SV pathogenesis, innovative therapeutic strategies and broadened diagnostic approaches. Therefore, standardization of instrumental methods in order to accurately assess the disease activity and recognize timely its' relapse remains a pending issue in management of patients with large vessel SV.

Published in 2018 the EULAR (European League Against Rheumatism) guidelines highlighted a wide range of problems concerning visualization of large vessel lesions in SV, resultant from a systematic analysis of up-to-date scientific achievements and clinical experience. The intent of this publication is to summarize the potential of available imaging modalities for patients with large vessel SV in the context of main provisions in the EULAR guidelines and discuss some controversial issues.

Key words: large vessel vasculitis, giant cell arteritis, Takayasu arteritis, aortitis, doppler ultrasonography, positron emission tomography, computed tomography, angiography, magnetic resonance imaging, imaging in diagnosis

For citation: Beketova TV, Zelenov VA, Zotikov AE. Current imaging techniques in large vessel vasculitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(1):91–101 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-91-101

Стремительное развитие ревматологии способствовало углублению представлений о патогенетических механизмах системных васкулитов (СВ) с разработкой и внедрением инновационных стратегий с применением генно-инженерных биологических препаратов и расширением методов диагностики. Инструментальные методы визуализации сосудистого повреждения имеют ключевое значение как для диагностики СВ крупных сосудов, так и для оценки эффективности лечения, раннего выявления рецидивов заболеваний.

В соответствии с современной классификацией СВ группа заболеваний с преимущественным поражением крупных сосудов включает артериит Такаюсу (АТ) и гигантоклеточный

артериит (ГКА) [1]. Кроме того, поражение крупных сосудов, в первую очередь аортит, может сопровождать течение заболеваний из группы вариабельных СВ, таких как болезнь Бехчета и болезнь Когана, выявляться в отдельных случаях ассоциированных с выделением антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА-ассоциированных) СВ, у пациентов со спондилоартритом, хроническим воспалительным заболеванием кишечника, IgG4-связанным заболеванием, рецидивирующим полихондритом, редко — при системной красной волчанке, ревматоидном артрите, и др. [1–6].

Для АТ характерно множественное сегментарное воспалительное поражение аорты

и ее крупных ветвей с развитием стенозов, окклюзий, редко — с формированием аневризм. У ряда пациентов с АТ обнаруживают вовлечение в воспалительный процесс коронарных (10–45%) и легочных артерий [7, 8], что учтено при разработке диагностических критериев АТ [9]. Ключевое значение в определении варианта течения АТ представляет подробное инструментальное обследование с выявлением локализации поражения аорты и ее ветвей, в соответствии с которой предложена ангиографическая классификация, подразделяющая АТ на пять типов [10] (рис. 1) с дополнительным выделением поражения коронарных и легочных артерий (рис. 2).

В то время, как в азиатских странах АТ наиболее часто характеризуется поражением дуги аорты [11], в российской популяции преобладает V тип АТ с генерализованным поражением (57%) [12], который, по данным многовариантного анализа [13], ассоциируется

с наибольшим риском рецидива. По данным российской когорты, у пациентов с АТ может развиваться обширное поражение брахиоцефальных артерий (рис. 3) вплоть до окклюзии всех ветвей дуги аорты, получившее название «синдром лысой дуги». Заинтересованность легочной артерии встречается редко, тем не менее иногда выявляют сужение основных стволов легочной артерии. При поражении торакоабдоминального отдела аорты чаще отмечают множественную патологию всех висцеральных и почечных артерий (рис. 4) с развитием тяжелой артериальной гипертензии, которая закономерно существенно ухудшает прогноз. На поздней стадии АТ у молодых пациентов формируется тотальный кальциноз грудной аорты (рис. 5). Другим патогномичным для АТ признаком является расширение и удлинение дуги Риолана при поражении чревного ствола и верхней брызжеечной артерии. Следует отметить, что ни при одном из других

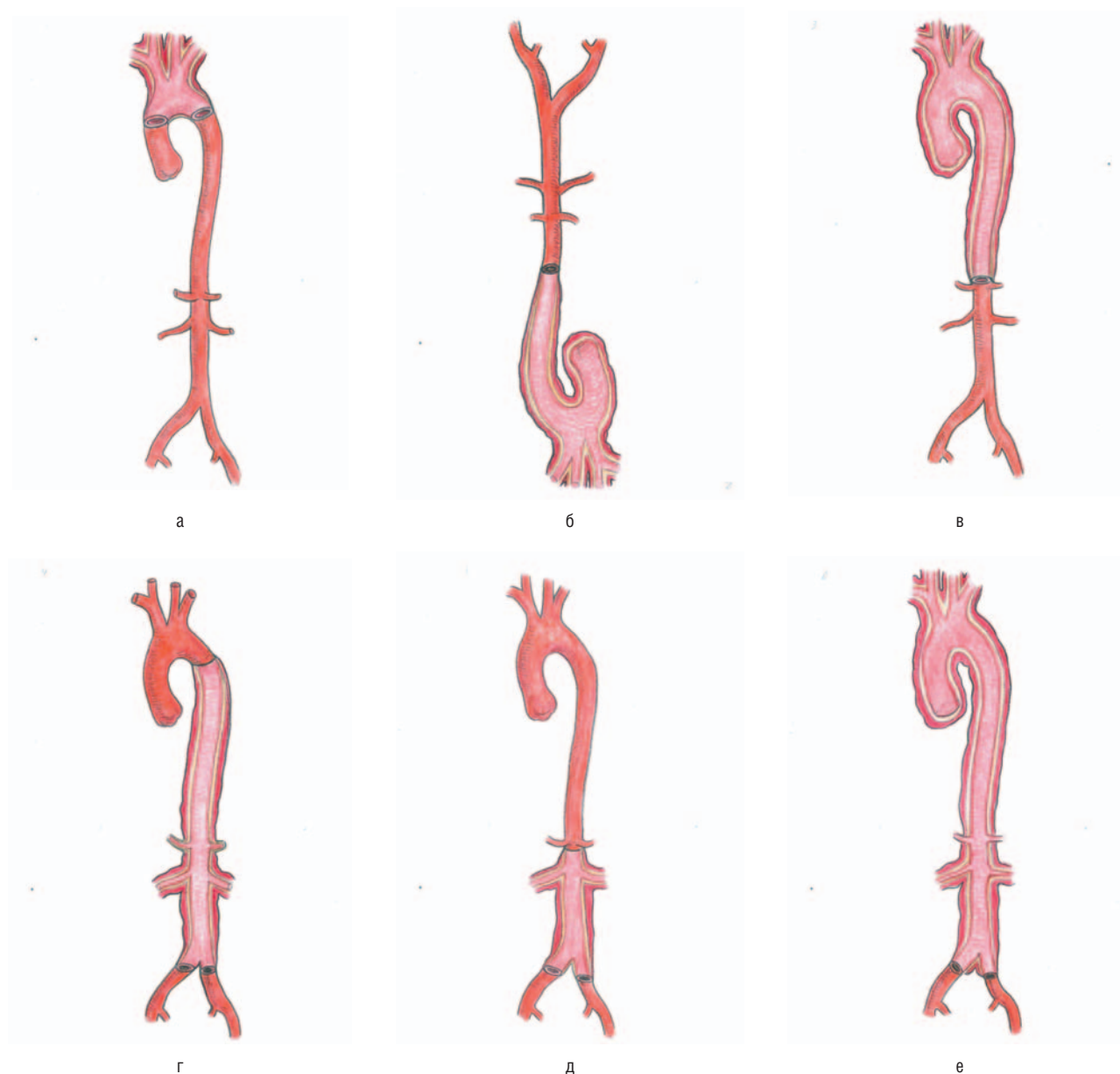


Рис. 1. Классификация артериита Такаясу: **а** – I тип, поражение ветвей дуги аорты; **б** – IIa тип, поражение восходящей аорты, дуги и ее ветвей; **в** – IIb тип, поражение восходящей аорты, дуги и ее ветвей, а также нисходящей грудной аорты; **г** – III тип, поражение нисходящей грудной, брюшной аорты и ее ветвей; **д** – IV тип, поражение брюшной аорты и ее ветвей (без грудной аорты); **е** – V тип, вся аорта и ее ветви

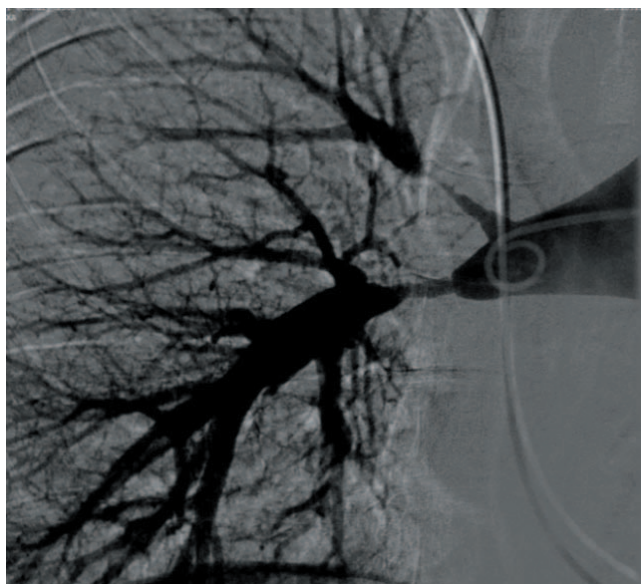


Рис. 2. Селективная ангиопульмонография у пациентки с артериитом Такаюсу и поражением легочных артерий: субтотальный стеноз в устьях и проксимальных сегментах верхнедолевой и нижнедолевой ветвей (стрелки) правой легочной артерии

заболеваний коллатерали не бывают столь мощно развиты, как при АТ.

При ГКА, наиболее распространенной форме СВ крупных сосудов, наблюдается поражение аорты и/или ее главных ветвей, преимущественно брахиоцефальных, наиболее часто — височной артерии. Примерно у трети больных ГКА поражение артерий, кровоснабжающих глаза, приводит к развитию ишемической оптической нейропатии и слепоте, что может быть первым проявлением заболевания. Значительно реже выявляют поражение аорты (преимущественно в грудном отделе с развитием аневризм, в том числе расслаивающихся) и ее ветвей (сонных, подключичных, позвоночных, коронарных артерий), интракраниальных артерий. К факторам риска развития дилатации аорты у пациентов с ГКА относят поражение аорты в активную фазу болезни, артериальную гипертензию, мужской пол и курение [14, 15]. Визуализация височных артерий при помощи ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) или МРТ-ангиографии позволяет выявить типичные изменения в 77–73% случаев ГКА, при этом данные неинвазивные методы визуализации имеют примерно одинаковую диагностическую ценность в сравнении с биопсией височной артерии [16, 17]. Выявление при УЗДС височных артерий феномена «ореола» («halo»; рис. 6) демонстрирует высокие чувствительность и специфичность (77% и 96% соответственно) [18]; другим патогномоничным для ГКА признаком является стойкость гипозохогенной зоны, несмотря на сжатие просвета артерии ультразвуковым зондом, с чувствительностью 77–79% и специфичностью 100% [19, 20].

Несмотря на расширение возможностей инструментального обследования, в настоящее время не существует универсального способа визуализации, который мог бы предоставить исчерпывающую информацию о состоянии сосудов; отдельные методы имеют определенное и взаимодополняющее значение (табл. 1). Стандартизация инструментальных методов для оценки степени активности и диагностика рецидива относятся к ключевым нерешенным

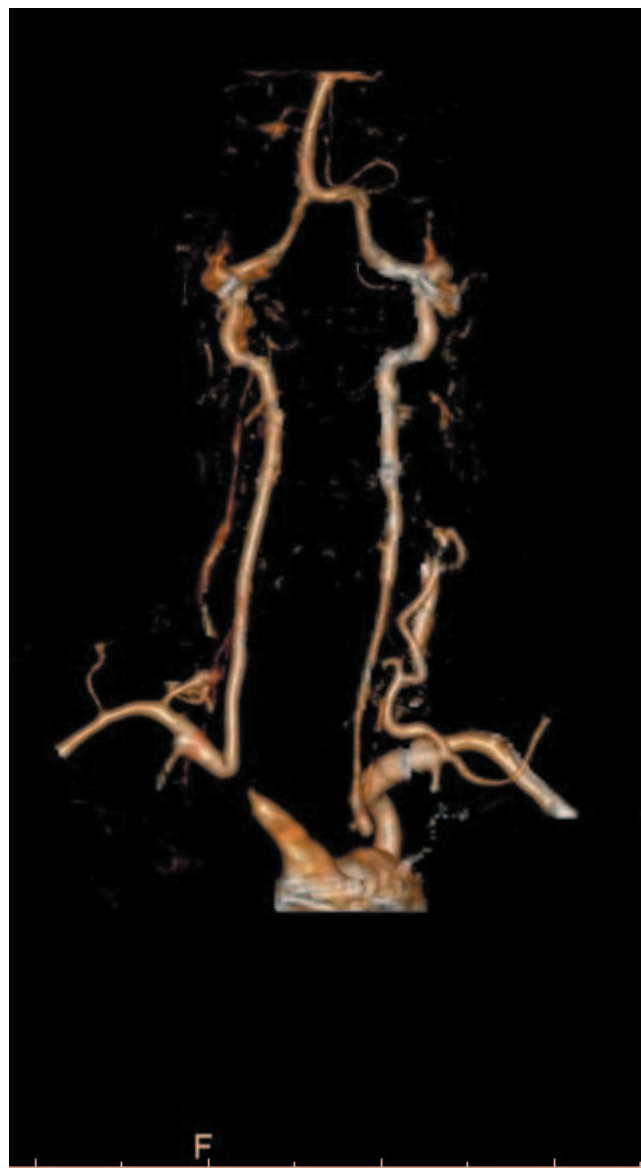


Рис. 3. Трехмерная реконструкция КТ-ангиографии у пациентки с АТ: окклюзия брахиоцефального ствола, обеих общих сонных артерий, синдром позвоночно-подключичного обкрадывания справа (кровоснабжение головного мозга за счет левой позвоночной артерии)

проблемам ведения пациентов с СВ крупных сосудов. Хорошо известно, что у пациентов с несомненной клинической и лабораторной ремиссией АТ при гистологическом исследовании в стенке артерий могут обнаруживаться признаки активного васкулита [21, 22]. Морфологическая ремиссия АТ наступает не ранее, чем через 3–4 месяца после достижения лабораторной ремиссии, что учитывают при определении сроков оперативного лечения [12]. G. Kerr и соавт. [22] у 44% больных с отсутствием клинических признаков активности АТ при гистологическом исследовании обнаруживали активное воспаление в стенке артерий. T. Xenitidis и соавт. [23] на фоне лечения ингибитором интерлейкина 6 тоцилизумабом (ТЦЗ) отметили прогрессирование поражения стенки аорты при АТ, несмотря на стойкую нормализацию уровня С-реактивного белка (СРБ). По данным D. Spiga и соавт. [24], несмотря на нормализацию уровней СРБ, скорости оседания эритроцитов

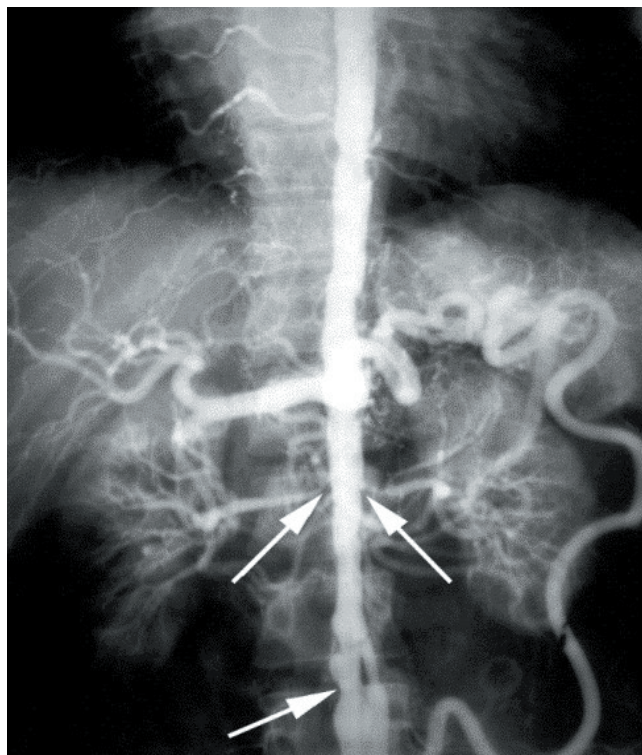


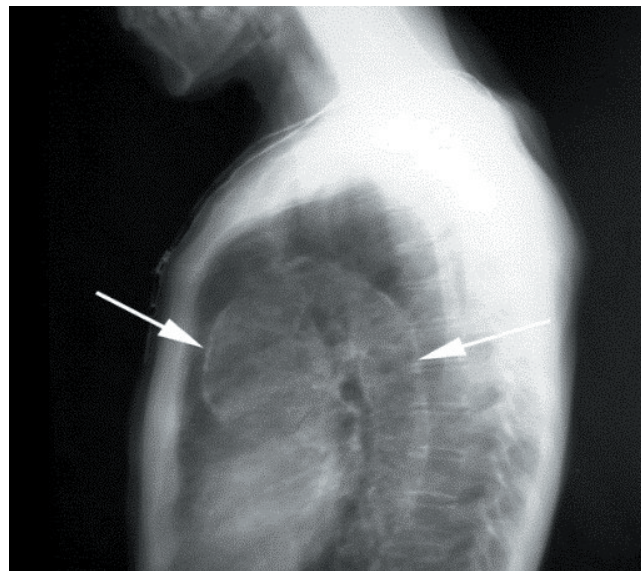
Рис. 4. Рентген-контрастная ангиография у пациентки с АТ: стенозы супра-, интер- и инфраренальных отделов аорты (нижняя стрелка), верхней брыжеечной артерии, обеих почечных артерий (верхние стрелки)

и исчезновение клинических признаков активности АТ на фоне лечения ТЦЗ, в одном из двух случаев результаты МРТ свидетельствовали о персистенции воспаления в сосудах. При ГКА развитие аневризмы аорты возможно при отсутствии клинических признаков активности и может произойти спустя годы после начала заболевания [25].

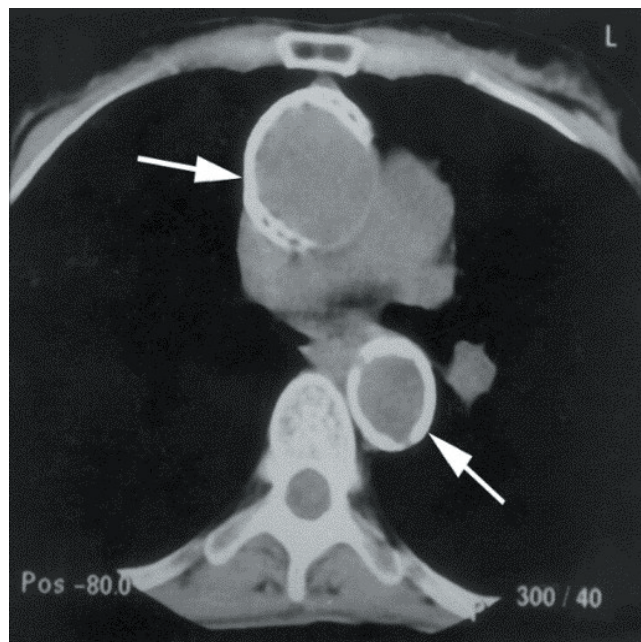
Значение инструментальных исследований для установления диагноза СВ с поражением крупных сосудов, уточнения локализации поражений и мониторинга активности трудно переоценить, однако эти методы не всегда надежны [16, 26–28] и имеют ряд недостатков (табл. 2).

Информативность инвазивной рентгеноконтрастной ангиографии, которая в течение десятилетий оставалась «золотым стандартом» для диагностики АТ и других СВ крупных сосудов, имеет ограничения, поскольку выявляет изменения просвета сосудов (стеноз, окклюзия, аневризма), но не позволяет оценить состояние сосудистой стенки и может не выявлять небольшие неокклюзивные поражения. Кроме того, выполнение рентген-контрастной ангиографии сопряжено с риском аллергических реакций, ятрогенной эмболизации, формирования гематомы, диссекции артерий.

Тем не менее рентген-контрастная ангиография, как и КТ-ангиография, позволяет выявить патогномичные рентгенологические симптомы. Так, в случае поражения брахиоцефальных артерий для АТ типична локализация патологического процесса во II и III сегментах подключичных артерий и в общих сонных артериях, в то время как при атеросклерозе изменения, как правило, локализуются в области бифуркации сонных артерий, общие сонные и позвоночные артерии поражаются чаще



a



б

Рис. 5. а – рентгенограмма (боковая проекция) пациента с АТ и тотальным кальцинозом грудной аорты (стрелки); **б** – КТ пациента с АТ: кальциноз восходящего и нисходящего отделов грудной аорты (стрелки)

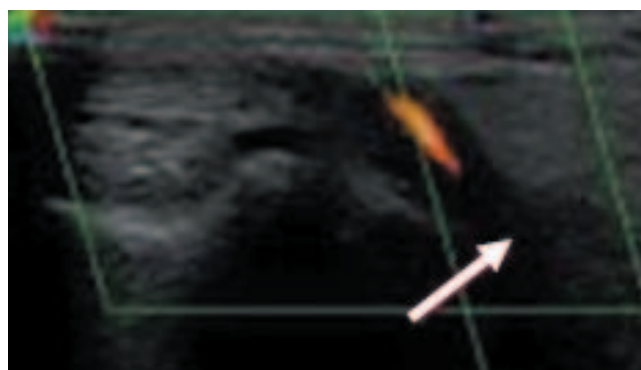


Рис. 6. УЗДС височной артерии у пациентки с ГКА: гипоэхогенный феномен «halo» (стрелка)

Таблица 1. Сравнительная характеристика основных инструментальных методов, применяемых для визуализации поражения крупных сосудов при СВ

Методы	Характерные для СВ результаты. Чувствительность и специфичность при СВ	Оценка структурных изменений	Оценка функциональных изменений	Введение контрастного вещества	Недостатки метода
УЗДС	ГКА: гипозоногенный, несжимаемый «ореол»; факультативные изменения скоростных и потоковых показателей. АТ: резкое утолщение стенок сонных артерий, «симптом макароны» («Macaroni sign») – расплывчатость контуров. ГКА [33, 51]: чувствительность 67–77%, специфичность 91–96%.	Неинвазивный способ определения геометрии сосуда, протяженности процесса, осложнений. Удобно для динамического наблюдения.	С высоким разрешением позволяет определить функциональные изменения кровотока. Удобно для динамического наблюдения.	Не требует	Анатомические ограничения (невозможность визуализации грудной аорты). Малая информативность в отношении наличия воспалительной активности. Зависимость результата от квалификации оператора
Рентген-контрастная ангиография	Сосудистый стеноз, окклюзия, эктазия. Сохраняет значение как «золотой стандарт» визуализации сосудистого повреждения. Высокая чувствительность при изменениях в мелких сосудах.	Позволяет определить геометрию сосуда, длину протяженности процесса, осложнения. Применяют при эндоваскулярном вмешательстве (стентирование).	Не позволяет определить функциональные изменения кровотока	Требуется введение контрастного вещества	Относительно низкая чувствительность. Не позволяет оценить состояние сосудистой стенки (наличие воспалительной активности) и окружающих тканей, может не выявлять небольшие неокклюзивные поражения. Ограниченная доступность, высокая стоимость. Зависимость результата от квалификации оператора. Значительная лучевая нагрузка. Потенциальный риск аллергических реакций, эмболизации, гематомы, диссекции артерий
КТ-ангиография	Утолщение стенки, сосудистые стенозы. ГКА [39]: чувствительность 73%, специфичность 78%. АТ [47]: чувствительность 100%, специфичность 100%.	С высоким разрешением и широким диапазоном сканирования позволяет определить структурные изменения в сосудах (просвет, стенки), оценить протяженность процесса, осложнения	Не позволяет определить функциональные изменения кровотока	Использование йодсодержащего контраста	Не дает информации об изменениях в сосудистой стенке (наличие воспалительной активности). Потенциальная нефротоксичность контрастного вещества. Значительная лучевая нагрузка (15 мЗв).
МРТ-ангиография	Утолщение и уплотнение сосудистой стенки; стенозы магистральных артерий, окклюзия, эктазия. Отек стенки сосуда, реакция окружающей ткани. Последствия (инфаркт, некроз, кровоотечение). ГКА [51]: чувствительность 69%, специфичность 91%. ГКА [18]: чувствительность 73%, специфичность 88%. АТ [49, 50]: чувствительность 100%, специфичность 100%.	С высоким разрешением и широким диапазоном позволяет определить структурные изменения (протяженность процесса, осложнения), но с меньшей точностью чем КТ-ангиография. Возможна оценка воспалительного процесса. Доступна любая локализация (легочные, внутричерепные, экстракраниальные и крупные сосуды).	Не позволяет определить функциональные изменения кровотока	Не требует	Менее информативен, чем КТ-ангиография. Не стандартизирован. Ограниченная доступность, трудоемкость, высокая стоимость. Техническая вариабельность. Зависимость результата от квалификации оператора. Потенциальная нефротоксичность и нейротоксичность гадолиния.
ПЭТ (ФДГ)-КТ	Утолщение сосудистой стенки и поглощение радиофармпрепарата. Сосудистый стеноз, окклюзия, эктазия. Отек стенки сосуда, реакция окружающей ткани. Наиболее раннее выявление рецидива Св. Экстракраниальный ГКА [39, 40]: чувствительность 67–77%, специфичность 66–100%.	С высоким разрешением и широким диапазоном сканирования позволяет оценить структурные изменения в сосудах (просвет, стенки) и окружающих тканях. Дает информацию о воспалительной активности в сосудистой стенке.	Не позволяет определить функциональные изменения кровотока	Требуется введение радиофарм-препарата	Не дает информации об изменениях во внутричерепных сосудах. Относительно низкая чувствительность. Ограниченная доступность, высокая стоимость. Значительная лучевая нагрузка (3,7–13,9 мЗв).

Примечание: СВ – системный васкулит; УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование; ГКА – гигантоклеточный артериит; АТ – артериит Такаясу; КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; ПЭТ (ФДГ)-КТ – позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография с введением ^{18}F -фтордезоксиглюкозы

Таблица 2. Рекомендации EULAR по применению методов визуализации при СВ крупных сосудов в клинической практике [16]

Рекомендации	Уровень доказательности (ОСЕВМ)	Степень согласия экспертов: среднее значение (стандартное отклонение); % экспертов с оценкой ≥ 8
1. Пациентам с подозрением на ГКА рекомендовано раннее инструментальное обследование в дополнение к клиническим методам диагностики ГКА с учетом доступности метода визуализации и квалификации специалистов. Диагностическое обследование не должно задерживать начало лечения.	1	9,2 (2,1) 90% с оценкой ≥ 8
2. У пациентов с высокой вероятностью ГКА и положительными результатами одного из инструментальных методов ГКА может быть диагностирован без дополнительного обследования (биопсия или другие методы визуализации). При низкой вероятности ГКА и отрицательных результатах инструментального исследования диагноз ГКА можно считать отвергнутым. Во всех сомнительных случаях требуется дополнительное обследование для установления диагноза.	2	9,4 (1,0) 90% с оценкой ≥ 8
3. У пациентов с подозрением на ГКА с краниальными симптомами в качестве первого инструментального метода исследования рекомендовано УЗДС височных, подмышечных артерий. При этом наиболее патогномичным признаком является несжимаемый «ореол» («halo»).	1	9,7 (0,6) 100% с оценкой ≥ 8
4. МРТ высокого разрешения краниальных артерий может быть использована как альтернативный метод исследования состояния стенки сосудов для диагностики ГКА при неинформативности или недоступности УЗДС.	2	9,2 (1,1) 90% с оценкой ≥ 8
5. КТ и ПЭТ не рекомендованы для оценки воспаления краниальных артерий.	5	9,5 (1,2) 95% с оценкой ≥ 8
6. УЗДС, ПЭТ, МРТ и/или КТ могут быть использованы для диагностики ГКА с экстракраниальным поражением для выявления воспаления стенок сосудов и/или изменения просвета экстракраниальных артерий. УЗДС имеет ограниченную ценность для оценки поражения грудной аорты.	3 – ПЭТ и КТ 5 – МРТ и УЗДС	9,8 (0,6) 100% с оценкой ≥ 8
7. У пациентов с подозрением на АТ в первую очередь следует использовать МРТ для выявления воспаления стенок сосудов и/или изменения их просвета, что предполагает высокую квалификацию специалиста и доступность метода.	3	9,1 (1,4) 90% с оценкой ≥ 8
8. ПЭТ, КТ и/или УЗДС могут быть использованы в качестве альтернативных методов визуализации у пациентов с подозрением на АТ. УЗДС имеет ограниченное значение для оценки поражения грудной аорты.	3 – КТ 5 – ПЭТ и УЗДС	9,4 (0,8) 100% с оценкой ≥ 8
9. Рентген-контрастная ангиография не рекомендована для диагностики ГКА или АТ, поскольку может быть заменена другими методами визуализации.	5	9,8 (0,6) 100% с оценкой ≥ 8
10. У пациентов с СВ крупных сосудов (ГКА или АТ) с подозрением на рецидив необходимо выполнение одного из инструментальных методов обследования для подтверждения или исключения активности СВ. Как правило, инструментальные исследования не рекомендованы пациентам с клинической и лабораторной ремиссией.	5	9,4 (0,8) 100% с оценкой ≥ 8
11. У пациентов с СВ крупных сосудов (ГКА или АТ) МРТ-ангиография, КТ-ангиография и/или УЗДС могут быть использованы для мониторинга структурных повреждений сосудов, в частности для выявления стеноза, окклюзии, дилатации и/или аневризм. Частоту скрининга, а также метод визуализации следует определять индивидуально.	5	9,3 (1,2) 95% с оценкой ≥ 8
12. Интерпретация исследования должна выполняться хорошо обученным специалистом, владеющим соответствующим оборудованием. Надежность визуализации нередко вызывает сомнения, но может быть повышена благодаря специальной подготовке. Предложения по технике выполнения и эксплуатации различных методов представлены в особом разделе данных рекомендаций.	5	9,8 (0,6) 100% с оценкой ≥ 8

Примечание: EULAR – Европейская антиревматическая лига (European League Against Rheumatism); OCEBM – Оксфордский центр доказательной медицины (Oxford University Centre for Evidence-Based Medicine); ГКА – гигантоклеточный артериит; УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование; МРТ – магнитно-резонансная томография; КТ – компьютерная томография; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография; АТ – артериит Такаясу; СВ – системный васкулит

в устье, подключичные артерии – как правило, в I сегменте, что нередко вызывает развитие синдрома позвоночно-подключичного обкрадывания. Вместе с тем при атеросклерозе может развиваться обширное поражение ветвей дуги аорты, имеющее сходство с АТ, при этом атеросклеротический процесс распространяется на наружные и внутренние сонные артерии, вызывая гемодинамически значимые стенозы, иногда – окклюзии. При проксимальном типе атеросклеротического поражения характерны стеноз или окклюзия брахиоцефального ствола. Для дифференциальной диагностики между СВ крупных сосудов и ранним атеросклеротическим поражением важное значение приобретает выполнение УЗДС.

Ультразвуковой метод обладает высоким разрешением и позволяет осуществлять частый мониторинг поражения сосудов доступных локализаций, но исследование грудной аорты требует транспищеводного доступа [27,

29]. Несмотря на исчезновение феномена «halo» у пациентов с ГКА через 2–4 недели лечения глюкокортикоидами [30–35], остаточные изменения в экстракраниальных артериях по данным УЗДС могут сохраняться в течение нескольких месяцев.

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) проявляет высокую чувствительность при выявлении очагов воспаления сосудистой стенки (рис. 7), в том числе на ранней стадии, когда активация воспалительных клеток может предшествовать появлению структурных изменений [36–40]. ПЭТ-КТ обеспечивает визуализацию сосудистой стенки и изменений в просвете сосуда; кроме того, важным преимуществом ПЭТ является способность идентифицировать другие патологические состояния, такие как инфекции и новообразования. Вместе с тем значение ПЭТ для мониторинга пациентов с СВ крупных сосудов обсуждается. Так, в ряде случаев ГКА, несмотря на ответ

на лечение, выявляется персистенция поглощения радиофармпрепарата при ПЭТ, что связывают как с остаточным активным воспалением, так и с отражением процесса ремоделирования сосудов. По данным D. Blockmans и соавт. [38], проводивших повторные ПЭТ пациентам с ГКА в дебюте заболевания и на фоне лечения, у 2/3 пациентов с достигнутой полной клинической ремиссией через 3 и 6 месяцев лечения по-прежнему определялось накопление радиофармпрепарата, но его уровень был значительно снижен в сравнении с первоначальным. В двух клинических исследованиях продемонстрированы различные чувствительность (67–77%) и специфичность (66–100%) ПЭТ при ГКА, что может быть обусловлено небольшим числом пациентов и использованием разных критериев ГКА [39, 40]. Кроме того, накопление ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в стенке сосудов не является специфичным для васкулита и наблюдается при атеросклеротическом поражении, дифференциация с которым может становиться непростой задачей, особенно в руках неопытного оператора [41, 42].

В последние годы все более широко используют современные методы визуализации, такие как МР-ангиография, КТ-ангиография [18, 26–28, 39, 43–51]. Последний является надежным неинвазивным инструментом визуализации поражения как аорты, так и легочной артерии [45], в том числе на ранней стадии заболевания (до формирования стеноза), используется для ранней диагностики с возможностью мониторинга воспалительной активности СВ [46]. Показано, что для диагностики АТ чувствительность и специфичность КТ-ангиографии достигает 100% [47], при ГКА – 73% и 78% соответственно [39]. КТ-ангиография с трехмерным изображением сосудов позволяет выявить изменения как просвета, так и стенки сосуда исследуемого отдела, но точность измерения толщины и плотности стенки значительно снижается за счет присутствия в сосудистом русле контраста. Кроме того, при КТ-ангиографии используют потенциально нефротоксичные контрастные вещества, и присутствует лучевое воздействие, что существенно ограничивает возможности повторных исследований для мониторинга активности заболевания.

МРТ-ангиография как альтернативный метод без ионизирующего излучения способна сочетать в одном исследовании визуализацию с изображением в трехмерной (3D) плоскости стенок сосудов любой локализации и изучение перфузии органов с целью выявления гипоперфузии, в частности легких [48]. Так, при поражении легочных артерий рентген-контрастная ангиография позволяет выявить изменения в 50% случаев, в то время как чувствительность и специфичность МРТ-ангиографии достигает 100% [49, 50]. При ГКА с поражением поверхностных черепных артерий ретроспективное прямое сравнение МРТ и УЗДС продемонстрировало их сходные чувствительность (69% и 67% соответственно) и специфичность (91% и 91% соответственно) [51]. Предполагается, но окончательно не доказано, что усиление контрастом сосудистой стенки может отражать активное воспаление. Ценность МРТ повышает возможность проведения дифференциальной диагностики с другими состояниями. Недостатки МРТ-ангиографии по сравнению с другими методами включают более длительное время сканирования и возможность отдаленных осложнений, таких как нефрогенный системный фиброз и отложение гадолиния в базальных ганглиях головного мозга с неуточненной патогенностью [52, 53]. В связи с этим у пациентов со снижением функции почек

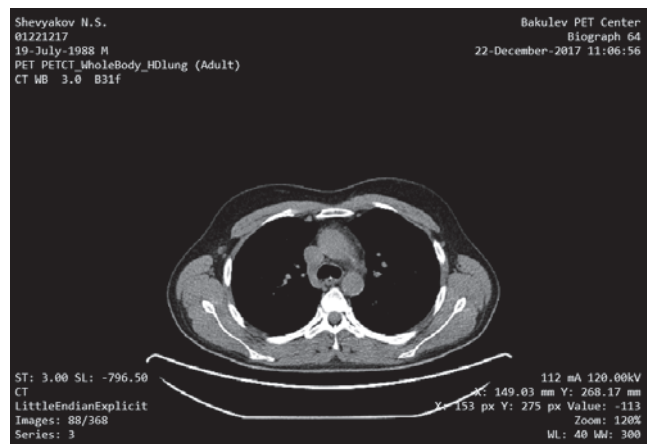


Рис. 7. ПЭТ-КТ: накопление ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в стенке дуги аорты (стрелка)

ограничивают применение контрастных препаратов на основе гадолиния (в первую очередь гадолиамида, гадопентатат димеглюмина, гадоверсетамида).

Таким образом, в последние годы прогрессу в диагностике СВ крупных сосудов с расширением возможностей визуализации сопутствовали существенные противоречия, включая неоднозначность выбора приоритетных методов на этапе диагностики и в ходе последующего мониторинга, разногласия в вопросах клинической значимости методов для оценки степени воспалительной активности и повреждения сосудов.

В январе 2018 года были опубликованы рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR, European League Against Rheumatism) по использованию методов визуализации при СВ крупных сосудов [16], которые аккумулировали современные научные достижения и стали результатом глубокого анализа систематического литературного обзора и мнения 20 экспертов из 10 европейских стран. Рабочая группа экспертов была междисциплинарной и включала наряду с ревматологами – членами EULAR – специалистов лучевой диагностики и ядерной медицины, терапевта, а также представителей среднего медицинского персонала и пациентов. Представленная доказательная база всесторонне обсуждалась, обобщения и формулировки были приняты голосованием участников рабочей группы. Консенсус был принят, если в первом туре за рекомендацию проголосовали более 75% членов рабочей группы, во втором – более 67%, в третьем – более 50%. Уровень доказательности положений по данным литературного обзора оценивали в соответствии со шкалой Оксфордского центра доказательной медицины (OCEBM, Oxford University Centre for Evidence-Based Medicine) [54] с градациями от 1 балла (наиболее достоверные доказательства: систематические обзоры поперечных исследований с эталонным стандартом и ослеплением) до 5 баллов (наименее достоверные доказательства: ограничены обоснованием механизма действия).

Результатом систематизированного обобщения современных научных достижений и клинического опыта стали 12 рекомендаций EULAR, осветившие широкий круг проблем применения методов визуализации при СВ крупных сосудов в клинической практике (табл. 2).

Рекомендация 1. Пациентам с подозрением на ГКА рекомендовано раннее инструментальное

обследование в дополнение к клиническим методам диагностики ГКА, при этом выбор метода зависит от клинической картины и диагностических возможностей лечебного учреждения, включая доступность методов визуализации и квалификацию специалистов. Несмотря на то, что при положительных результатах биопсии дополнительные диагностические исследования могут не потребоваться, рабочая группа рекомендует в качестве первой линии диагностики СВ крупных сосудов отдавать предпочтение инструментальным методам визуализации из-за их низкой инвазивности, сопоставимой информативности и возможности оценить широкий спектр локализаций поражения сосудов. УЗДС рассматривается как наиболее эффективный и экономически целесообразный метод диагностики, позволяющий быстро и с высокой вероятностью выявить поражение сосудов и его протяженность. Выполнение диагностического обследования, включая биопсию, не должно препятствовать началу лечения. Исследование следует проводить до начала лечения или в ходе его первой недели, поскольку высокие дозы глюкокортикоидов быстро снижают чувствительность методов визуализации.

Рекомендация 2. Выполнение биопсии рассматривается как наиболее точный метод диагностики ГКА, однако его выполнение в ряде случаев рискованно и/или нецелесообразно, поэтому при высокой вероятности ГКА и положительных результатах одного из инструментальных методов ГКА может быть диагностирован без дополнительного обследования (биопсия или другие методы визуализации). У пациентов с низкой вероятностью ГКА и отрицательными результатами инструментального обследования диагноз ГКА можно считать отвергнутым. Во всех сомнительных случаях необходимо дополнительное обследование для установления диагноза.

Рекомендация 3. У пациентов с подозрением на ГКА с краниальными симптомами (головная боль, расстройства зрения, «хромота» височно-нижнечелюстных суставов, боль и отек височных артерий) приоритетным методом должно быть УЗДС в связи с его высокой информативностью, доступностью, отсутствием лучевой нагрузки и невысокой стоимостью в сравнении с другими методами. Наиболее патогномичным признаком ГКА является несжимаемый «ореол» («halo»), который определен как «однородное гипеоэхогенное утолщение стенки, хорошо очерченное со стороны просвета сосуда, которое определяется как в продольной, так и в поперечной плоскостях, чаще всего концентрическое на поперечном срезе». Поскольку при других СВ (например, при АНЦА-ассоциированном СВ), инфекционных заболеваниях или выраженном атеросклерозе иногда может обнаруживаться ложноположительный феномен «halo», результаты УЗДС всегда следует интерпретировать с учетом клинических признаков и лабораторных показателей. По мнению экспертов, у пациентов с подозрением на ГКА при отсутствии или неубедительности признаков поражения височных артерий большое значение приобретает выполнение УЗДС подмышечных артерий, которое увеличивает чувствительность на 2% в сравнении с изолированным УЗДС височных артерий [55].

Рекомендация 4. МРТ высокого разрешения краниальных артерий (височных, затылочных, лицевых) может быть использована как альтернативный метод исследования состояния стенки сосудов для диагностики ГКА при неинформативности или недоступности

УЗДС. Преимуществом МРТ в сравнении с УЗДС является более высокая стандартизация исследования и возможность одновременного исследования краниальных и экстракраниальных артерий, включая аорту, а также интракраниальных артерий, которые в ряде случаев также могут поражаться при ГКА. МРТ краниальных артерий следует выполнять до назначения глюкокортикоидов или в течение первых дней терапии для исключения ложноотрицательных результатов.

Рекомендация 5. Экспертная группа не рекомендует КТ или ПЭТ для оценки воспаления краниальных артерий в связи с отсутствием доказательной базы, лучевой нагрузки, технической сложности и высокой стоимости. Исследования этих методов для оценки краниальных артерий при ГКА не проводили, кроме того, при использовании ПЭТ сложно дифференцировать интра- и экстракраниальные сосуды.

Рекомендация 6. До настоящего времени не выбран приоритетный метод визуализации при подозрении на ГКА с экстракраниальным поражением и преимущественно системными симптомами; могут быть использованы УЗДС, МРТ и/или КТ-ангиография. Применение ПЭТ может быть особенно актуально у пожилых пациентов с конституциональными симптомами без характерных клинических признаков ГКА для исключения новообразования или инфекции, информативность возрастает при использовании ПЭТ-КТ. УЗДС имеет ограниченную ценность для оценки поражения грудной аорты.

Рекомендация 7. У пациентов с подозрением на АТ приоритетно применение МРТ-ангиографии, что основано на мнении экспертов и современной клинической практике. Дополнительным аргументом в связи с молодым возрастом больных АТ является отсутствие при МРТ лучевой нагрузки.

Рекомендация 8. По мнению экспертов, при подозрении на АТ могут быть использованы ПЭТ, КТ и/или УЗДС. Отмечено, что ПЭТ особенно информативна при наличии неспецифических симптомов АТ для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями. УЗДС может быть информативна у больных АТ с поражением сосудов конечностей, но без использования трансиллюминационного доступа не позволяет визуализировать изменения в грудной аорте.

Рекомендация 9. Рентген-контрастная ангиография не позволяет охарактеризовать изменения в сосудистой стенке, сложна для выполнения и сопряжена с более высоким риском осложнений по сравнению с другими методами визуализации, в связи с чем не рекомендована для диагностики ГКА или АТ и может быть заменена другими методами исследования. У пациентов с СВ крупных сосудов ангиография сохраняет значение для выполнения хирургических вмешательств на сосудах (чрескожная транслюминальная баллонная ангиопластика, стентирование) [56].

Рекомендация 10. Подчеркнуто значение инструментальных методов обследования у пациентов с подозрением на рецидив СВ крупных сосудов. В ряде случаев результаты клинического и лабораторного обследования неубедительны, и визуализация с помощью инструментальных методов может иметь решающее значение для уточнения фазы болезни и определения тактики лечения. Выбор метода определяется клинической ситуацией, доступностью исследований и опытом специалистов.

У отдельных пациентов различные методы могут иметь взаимодополняющее значение. Вместе с тем при несомненных клинических признаках рецидива или полной клинико-лабораторной ремиссии ценность дополнительного применения инструментального обследования для уточнения активности СВ в настоящее время не установлена и требует изучения.

Рекомендация 11. Мониторинг с использованием инструментального обследования требуется больным ГКА и АТ с развитием стеноза/окклюзии или аневризм крупных сосудов, а также при рецидивах или персистенции сосудистого воспаления; при этом выбор метода визуализации зависит от локализации поражения. Так, воспаление и/или дилатация аорты требуют выполнения МРТ- или КТ-ангиографии, в то время как для визуализации окклюзии/стеноза подмышечной, подключичной артерий можно ограничиться УЗДС. Частоту повторных исследований для оценки динамики стеноза артерий или исключения аневризмы аорты следует определять индивидуально, поскольку в настоящее время недостаточно данных для обоснования определенного протокола мониторинга.

Рекомендация 12. Экспертная группа согласовала необходимость стандартизации процедур исследований с выделением технических требований для получения чувствительных и надежных результатов [57]. Подчеркнута приоритетность специальных программ обучения и международных курсов по инструментальной диагностике СВ крупных сосудов, особенно УЗДС, для успешного внедрения данных рекомендаций EULAR в клиническую практику.

Отсутствие доказательной базы и клинического опыта не позволило сформулировать рекомендации в отношении прогностической ценности инструментальных методов при ГКА и АТ. Рекомендации были дополнены предложениями в отношении техники выполнения и эксплуатации различных методов визуализации, представленными в особом разделе.

Кроме того, эксперты рабочей группы сформулировали дальнейшие перспективные направления, включая: определение золотого стандарта диагностики, в первую очередь ГКА; сравнение диагностической ценности УЗДС, МРТ, КТ и ПЭТ при различных паттернах и локализациях поражения при СВ крупных сосудов; разработку комбинированных методов; изучение значения визуализации для выбора терапии, мониторинга, в том числе аортальных осложнений, и определения прогноза заболевания; сравнение ценности визуализации при участии операторов с низким и высоким опытом в области СВ; изучение ценности новых методов, таких как УЗДС с контрастным усилением

или ПЭТ с лигандами, специфически нацеленными на иммунные клетки.

Большая часть перспективных направлений касалась различных аспектов УЗДС, поскольку именно этот метод является самым доступным, дешевым, безопасным, а в ряде случаев и наиболее информативным.

Через год после публикации рекомендаций EULAR были представлены результаты ряда исследований, уточняющих возможности УЗДС для выявления воспалительных изменений в сосудах при АТ. Так, в шведском исследовании [58], включавшем 25 пациентов с достоверно установленным АТ, был предложен ультразвуковой индекс АТ (включающий маркерные точки УЗДС сосудов, степень утолщения комплекса «интима — медиа, диаметр сосуда, диаметр просвета сосуда) и выделены пять степеней изменений сосудистой стенки при АТ. Методы УЗДС применяют для визуализации поражения коронарных артерий при АТ [7]. Рекомендации EULAR рассматривали УЗДС с цветовым картированием кровотока, однако за последние годы появились исследования, посвященные усовершенствованным методам ультразвукового исследования с контрастным усилением (КУУЗИ), в определенной степени способные решать ряд задач, поставленных экспертной группой. Так, у пациентов с АТ поглощение радиофармпрепарата при ПЭТ коррелировало с интенсивностью накопления в стенке сосуда контраста при КУУЗИ; кроме того, при КУУЗИ сонных артерий выявляли признаки неоваскуляризации, которые предложено рассматривать в качестве потенциального маркера активности АТ [59–62].

Таким образом, несмотря на значительный прогресс инструментальной диагностики СВ крупных сосудов, требуются дальнейшие исследования, в том числе для уточнения чувствительности различных методов визуализации на ранней стадии СВ или при рецидиве, выделения приоритетных методов в зависимости от клинического варианта и стадии заболевания, а также повышение уровня подготовки ревматологов и специалистов лучевой диагностики и ядерной медицины.

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

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715
- Zarka F, Veillette C, Makhzoum JP. A review of primary vasculitis mimickers based on the Chapel Hill Consensus classification. *Int J Rheumatol.* 2020;2020:8392542. doi: 10.1155/2020/8392542
- Peng L, Zhang P, Li J, Liu Z, Lu H, Zhu L, et al. IgG4-related aortitis/periaortitis and periarteritis: A distinct spectrum of IgG4-related disease. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):103. doi: 10.1186/s13075-020-02197-w
- Corominas H, Tsokos M, Quezado M, Tsokos GC. Aneurysm of the ascending aorta in systemic lupus erythematosus: Case report and review of the literature. *Eur J Rheumatol.* 2017;4(2):133-135. doi: 10.5152/eurjrheum.2017.17066
- Willett WF 3rd, Kahn MJ, Gerber MA. Lupus aortitis: A case report and review of the literature. *J La State Med Soc.* 1996;148(2):55-59.
- Kaneko S, Yamashita H, Sugimori Y, Takahashi Y, Kaneko H, Kano T, et al. Rheumatoid arthritis-associated aortitis: A case report and literature review. *Springerplus.* 2014;3:509. doi: 10.1186/2193-1801-3-509
- Shimizu T, Sato A, Sakamoto K, Seino Y, Kijima M, Matsumoto T, et al. Intravascular ultrasound imaging of isolated and non aorto-ostial coronary Takayasu arteritis: A case report. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):260. doi: 10.1186/s12872-020-01541-x

8. Batra K, Chamarthy M, Chate RC, Jordan K, Kay FU. Pulmonary vasculitis: diagnosis and endovascular therapy. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018;8(3):297-315. doi: 10.21037/cdt.2017.12.06
9. Sharma BK, Jain S, Suri S, Numano F. Diagnostic criteria for Takayasu arteritis. *Int J Cardiol*. 1996;54(Suppl):S141-S147.
10. Hata A, Noda M, Moriwaki R, Numano F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: New classification. *Int J Cardiol*. 1996;54(Suppl):S155-S163.
11. Moriwaki R, Noda M, Yajima M, Sharma BK, Numano F. Clinical manifestations of Takayasu arteritis in India and Japan – new classification of angiographic findings. *Angiology*. 1997;48(5):369-379. doi: 10.1177/000331979704800501
12. Покровский АВ, Зотиков АЕ, Юдин ВИ. Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаюсу). М.:ИРСИСЪ;2002. [Pokrovskii AV, Zotikov AE, Yudin VI. Nonspecific aortoarteritis (Takayasu's disease). Moscow:IRSIS;2002 (In Russ.).]
13. Hong S, Bae SH, Ahn SM, Lim DH, Kim YG, Lee CK, et al. Outcome of Takayasu arteritis with inactive disease at diagnosis: The extent of vascular involvement as a predictor of activation. *J Rheumatol*. 2015;42(3):489-494. doi: 10.3899/jrheum.140981
14. Blockmans D, Coudyzer W, Vanderschueren S, Stroobants S, Loecx D, Heye S, et al. Relationship between fluorodeoxyglucose uptake in the large vessels and late aortic diameter in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(8):1179-1184. doi: 10.1093/rheumatology/ken119
15. Robson JC, Kiran A, Maskell J, Hutchings A, Arden N, Dasgupta B, et al. The relative risk of aortic aneurysm in patients with giant cell arteritis compared with the general population of the UK. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):129-135. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204113
16. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, Besson FL, Bley TA, Blockmans D, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(5):636-643. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212649
17. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgeit F, de Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):19-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215672
18. Duftner C, Dejaco C, Sepriano A, Falzon L, Schmidt WA, Ramiro S. Imaging in diagnosis, outcome prediction and monitoring of large vessel vasculitis: A systematic literature review and meta-analysis informing the EULAR recommendations. *RMD Open*. 2018;4(1):e000612. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000612
19. Aschwanden M, Daikeler T, Kesten F, Baldi T, Benz D, Tyndall A, et al. Temporal artery compression sign – A novel ultrasound finding for the diagnosis of giant cell arteritis. *Ultraschall Med*. 2013;34(1):47-50. doi: 10.1055/s-0032-1312821
20. Aschwanden M, Imfeld S, Staub D, Baldi T, Walker UA, Berger CT, et al. The ultrasound compression sign to diagnose temporal giant cell arteritis shows an excellent interobserver agreement. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(2 Suppl 89):S113-S115.
21. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder G. Laboratory investigations useful in giant cell arteritis and Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheum*. 2003;21(6 Suppl 32):23-28.
22. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med*. 1994;120(11):919-929. doi: 10.7326/0003-4819-120-11-199406010-00004
23. Xenitidis T, Horger M, Zeh G, Kanz L, Henes JC. Sustained inflammation of the aortic wall despite tocilizumab treatment in two cases of Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(9):1729-1731. doi: 10.1093/rheumatology/ket107
24. Spira D, Xenitidis T, Henes J, Horger M. MRI parametric monitoring of biological therapies in primary large vessel vasculitides: A pilot study. *Br J Radiol*. 2016;89(1058):20150892. doi: 10.1259/bjr.20150892
25. García-Martínez A, Arguís P, Prieto-González S, Espígol-Frigolé G, Alba MA, Butjosa M, et al. Prospective long term follow-up of a cohort of patients with giant cell arteritis screened for aortic structural damage (aneurysm or dilatation). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(10):1826-1832. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203322
26. Mavrogeni S, Dimitroulas T, Chatziioannou SN, Kitas G. The role of multimodality imaging in the evaluation of Takayasu arteritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;42(4):401-412. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.07.005
27. Schmidt WA. Imaging in vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013;27:107-118. doi: 10.1016/j.berh.2013.01.001
28. Muratore F, Pipitone N, Salvarani C, Schmidt WA. Imaging of vasculitis: State of the art. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(4):688-706. doi: 10.1016/j.berh.2016.09.010
29. Germanò G, Monti S, Ponte C, Possemato N, Caporali R, Salvarani C, et al. The role of ultrasound in the diagnosis and follow-up of large-vessel vasculitis: An update. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(Suppl 103(1)):194-198.
30. Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K, Völker L, Gromnica-Ihle EJ. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *N Engl J Med*. 1997;337(19):1336-1342. doi: 10.1056/NEJM199711063371902
31. Karahaliou M, Vaiopoulos G, Papaspyrou S, Kanakis MA, Revenas K, Sfrikakis PP. Colour duplex sonography of temporal arteries before decision for biopsy: a prospective study in 55 patients with suspected giant cell arteritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(4):R116. doi: 10.1186/ar2003
32. De Miguel E, Roxo A, Castillo C, Peiteado D, Villalba A, Martín-Mola E. The utility and sensitivity of colour Doppler ultrasound in monitoring changes in giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(1 Suppl 70):S34-S38.
33. Habib HM, Essa AA, Hassan AA. Color duplex ultrasonography of temporal arteries: Role in diagnosis and follow-up of suspected cases of temporal arteritis. *Clin Rheumatol*. 2012;31:231-237. doi: 10.1007/s10067-011-1808-0
34. Pérez López J, Solans Laqué R, Bosch Gil JA, Molina Cateriano C, Huguet Redecilla P, Vilardell Tarrés M. Colour-duplex ultrasonography of the temporal and ophthalmic arteries in the diagnosis and follow-up of giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(1 Suppl 52):S77-S82.
35. Schmidt WA, Moll A, Seifert A, Schicke B, Gromnica-Ihle E, Krause A. Prognosis of large-vessel giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(9):1406-1408. doi: 10.1093/rheumatology/ken258
36. Pipitone N, Versari A, Hunder GG, Salvarani C. Role of imaging in the diagnosis of large and medium-sized vessel vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013;39:593-608. doi: 10.1016/j.rdc.2013.02.002
37. Prieto-González S, Arguís P, Cid MC. Imaging in systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27:53-62. doi: 10.1097/BOR.0000000000000130
38. Blockmans D, de Ceuninck L, Vanderschueren S, Knockaert D, Mortelmans L, Bobbaers H. Repetitive 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: A prospective study of 35 patients. *Arthritis Rheum*. 2006;55(1):131-137. doi: 10.1002/art.21699
39. Larivière D, Benali K, Coustet B, Pasi N, Hyafil F, Klein I, et al. Positron emission tomography and computed tomography angiography for the diagnosis of giant cell arteritis: A real-life prospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(30):e4146. doi: 10.1097/MD.00000000000004146
40. Blockmans D, Stroobants S, Maes A, Mortelmans L. Positron emission tomography in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: Evidence for inflammation of the aortic arch. *Am J Med*. 2000;108(3):246-249. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00424-6
41. Puppo C, Massollo M, Paparo F, Camellino D, Piccardo A, Shoushtari Zadeh Naseri M, et al. Giant cell arteritis: A systematic review of the qualitative and semiquantitative methods to assess vasculitis with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Biomed Res Int*. 2014;2014:574248. doi: 10.1155/2014/574248
42. Bucci M, Aparici CM, Hawkins R, Bacharach S, Schrek C, Cheng S, et al. Validation of FDG uptake in the arterial wall as an imaging biomarker of atherosclerotic plaques with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomo-

- graphy (FDG-PET/CT). *J Neuroimaging*. 2014;24(2):117-123. doi: 10.1111/j.1552-6569.2012.00740.x
43. Direskeneli H. Clinical assessment in Takayasu's arteritis: Major challenges and controversies. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35:189-193.
 44. Oura K, Yamaguchi Oura M, Itabashi R, Maeda T. Vascular Imaging Techniques to Diagnose and Monitor Patients with Takayasu Arteritis: A Review of the Literature. *Diagnostics* (Basel). 2021;11(11):1993. doi: 10.3390/diagnostics11111993.
 45. Park JH, Chung JW, Lee KW, Park YB, Han MC. CT angiography of Takayasu arteritis: Comparison with conventional angiography. *J Vasc Interv Radiol*. 1997;8(3):393-400. doi: 10.1016/s1051-0443(97)70579-7
 46. Paul JF, Fiessinger JN, Sapoval M, Hernigou A, Mousseaux E, Emmerich J, et al. Follow-up electron beam CT for the management of early phase Takayasu arteritis. *J Comput Assist Tomogr*. 2001;25(6):924-931. doi: 10.1097/00004728-200111000-00015
 47. Yamada I, Nakagawa T, Himeno Y, Numano F, Shibuya H. Takayasu arteritis: Evaluation of the thoracic aorta with CT angiography. *Radiology*. 1998;209(1):103-109. doi: 10.1148/radiology.209.1.9769819
 48. Li D, Lin J, Yan F. Detecting disease extent and activity of Takayasu arteritis using whole-body magnetic resonance angiography and vessel wall imaging as a 1-stop solution. *J Comput Assist Tomogr*. 2011;35:468-474. doi: 10.1148/radiology.209.1.9769819
 49. Yamada I, Nakagawa T, Himeno Y, Kobayashi Y, Numano F, Shibuya H. Takayasu arteritis: Diagnosis with breath-hold contrast-enhanced three-dimensional MR angiography. *J Magn Reson Imaging*. 2000;11(5):481-487. doi: 10.1002/(sici)1522-2586(200005)11:5<481::aid-jmri3>3.0.co;2-4
 50. Salvarani C, Silingardi M, Ghirarduzzi A, Lo Scocco G, Macchioni P, Bajocchi G, et al. Is duplex ultrasonography useful for the diagnosis of giant-cell arteritis? *Ann Intern Med*. 2002;137(4):232-238. doi: 10.7326/0003-4819-137-4-200208200-00006
 51. Bley TA, Reinhard M, Hauenstein C, Markl M, Warnatz K, Hetzel A, et al. Comparison of duplex sonography and high-resolution magnetic resonance imaging in the diagnosis of giant cell (temporal) arteritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(8):2574-2578. doi: 10.1002/art.23699
 52. Zhang B, Liang L, Chen W, Liang C, Zhang S. An updated study to determine association between gadolinium-based contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129720. doi: 10.1371/journal.pone.0129720
 53. Kanda T, Nakai Y, Hagiwara A, Oba H, Toyoda K, Furui S. Distribution and chemical forms of gadolinium in the brain: A review. *Br J Radiol*. 2017;90(1079):20170115. doi: 10.1259/bjr.20170115
 54. OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford 2011 levels of evidence. 2011. URL: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.
 55. Diamantopoulos AP, Haugeberg G, Hetland H, Soldal DM, Bie R, Myklebust G. Diagnostic value of color Doppler ultrasonography of temporal arteries and large vessels in giant cell arteritis: A consecutive case series. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(1):113-119. doi: 10.1002/acr.22178
 56. Gülcü A, Gezer NS, Akar S, Akkoç N, Önen F, Göktay AY. Long-term follow-up of endovascular repair in the management of arterial stenosis caused by Takayasu's arteritis. *Ann Vasc Surg*. 2017;42:93-100. doi: 10.1016/j.avsg.2016.10.066
 57. De Miguel E, Castillo C, Rodríguez A, De Agustín JJ; Working Group Ultrasound Giant Cell Arteritis. Learning and reliability of colour Doppler ultrasound in giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(1 Suppl 52):S53-S58.
 58. Svensson C, Eriksson P, Zachrisson H. Vascular ultrasound for monitoring of inflammatory activity in Takayasu arteritis. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2020;40(1):37-45. doi: 10.1111/cpf.12601
 59. Magnoni M, Dagna L, Coli S, Cianflone D, Sabbadini MG, Maseri A. Assessment of Takayasu arteritis activity by carotid contrast-enhanced ultrasound. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4(2):e1-e2. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.110.960906
 60. Giordana P, Baqué-Juston MC, Jeandel PY, Mondot L, Hirlemann J, Padovani B, et al. Contrast-enhanced ultrasound of carotid artery wall in Takayasu disease: First evidence of application in diagnosis and monitoring of response to treatment. *Circulation*. 2011;124(2):245-247. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.006668
 61. Possemato N, Macchioni P, Germanò G, Pipitone N, Versari A, Salvarani C. Clinical images: PET-CT and contrast-enhanced ultrasound in Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(3):447. doi: 10.1093/rheumatology/ket332
 62. Schinkel AF, van den Oord SC, van der Steen AF, van Laar JA, Sijbrands EJ. Utility of contrast-enhanced ultrasound for the assessment of the carotid artery wall in patients with Takayasu or giant cell arteritis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15:541-546. doi: 10.1093/ehjci/jet243

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

Зеленов В.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7064-5301>

Зотиков А.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1688-7756>

Особенности поражения тазобедренного сустава при системной и суставных формах ювенильного идиопатического артрита

Л.С. Сорокина¹, И.С. Аврусин¹, Р.К. Раупов¹, Н.Т. Гарипова², М.М. Карабахян³, С.В. Хрыпов⁴, М.А. Канева¹, Е.А. Исупова¹, Е.В. Гайдар¹, И.А. Чикова¹, М.Ф. Дубко¹, В.В. Масалова¹, Т.С. Лихачева¹, Л.С. Снегирева¹, О.В. Калашникова¹, М.М. Костик^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

194100, Российская Федерация, Санкт-Петербург,

ул. Литовская, 2

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России

197341, Российская Федерация, Санкт-Петербург,

ул. Аккуратова, 2

³Медицинский комплекс-институт здоровья детей и подростков «Арабкир»

0014, Армения, Ереван, ул. Мамиконянц, 30

⁴ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»

197758, Российская Федерация, Санкт-Петербург,

пос. Песочный,

ул. Ленинградская, 68а

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical University

194100, Russian

Federation, Saint

Petersburg,

Litovskaya str., 2

²Almazov National

Medical Research Centre

197341, Russian

Federation, Saint

Petersburg,

Akkuratova str., 2

³Institute of Child and

Adolescent Health (ICAH)

При ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА), особенно при его системной форме (сЮИА), продолжается использование системной терапии глюкокортикоидами (ГК), несмотря на возможности генно-инженерных биологических препаратов. Одним из осложнений длительной терапии ГК является развитие отсроченного артрита тазобедренного сустава (ТБС) с последующим формированием вторичного остеоартрита (ВОА), обуславливающего необходимость эндопротезирования.

Цель исследования — сравнить частоту поражения тазобедренного сустава (коксит и вторичного остеоартрита тазобедренного сустава) и эндопротезирования тазобедренного сустава при системном ювенильном идиопатическом артрите и суставных формах ювенильного идиопатического артрита; оценить вклад системных глюкокортикоидов в формирование вторичного остеоартрита тазобедренного сустава.

Материалы и методы. В исследование включено 753 пациента с диагнозом ЮИА, которые были разделены на две группы — пациенты с сЮИА и пациенты с суставными формами ЮИА (стЮИА).

Результаты. Коксит одинаково часто выявлялся в обеих группах, но ВОА ТБС и эндопротезирование чаще регистрировались в группе сЮИА — соответственно 19% против 5,3% и 8,6% против 1,6% ($p < 0,05$). При сЮИА чаще, чем при стЮИА, встречалось отсроченное поражение ТБС (57,9% и 30,6%; $p = 0,019$), отмечалось более раннее развитие ВОА (в среднем через 4,5 и 5,1 года от дебюта ЮИА) и более юный средний возраст формирования ВОА (13,7 и 15,2 года; $p = 0,045$), чаще назначались ГК в разных режимах (в 94,8% и 56,1% случаев; $p = 0,0000001$), и кумулятивная доза ГК была выше (3085 мг и 2000 мг; $p = 0,005$). При сЮИА отмечалась более высокая воспалительная активность. Более половины пациентов с стЮИА (56,1%) имели опыт системной терапии ГК, у них также отмечалось нарушение кальций-фосфорного метаболизма, но в меньшей степени, чем при сЮИА.

Заключение. Системная терапия глюкокортикоидами и отсроченное вовлечение тазобедренного сустава являются независимыми предикторами формирования вторичного остеоартрита тазобедренного сустава при всех формах ЮИА. При стЮИА дополнительным предиктором является нарушение кальций-фосфорного обмена.

Ключевые слова: ювенильный артрит с системным дебютом, тазобедренный сустав, остеоартрит, эндопротезирование, глюкокортикоиды

Для цитирования: Сорокина ЛС, Аврусин ИС, Раупов РК, Гарипова НТ, Карабахян ММ, Хрыпов СВ, Канева МА, Исупова ЕА, Гайдар ЕВ, Чикова ИА, Дубко МФ, Масалова ВВ, Лихачева ТС, Снегирева ЛС, Калашникова ОВ, Костик ММ. Особенности поражения тазобедренного сустава при системной и суставных формах ювенильного идиопатического артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):102–111.

DIFFERENCES OF HIP INVOLVEMENT IN SYSTEMIC AND NON-SYSTEMIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Lyubov S. Sorokina¹, Ilia S. Avrusin¹, Rinat K. Raupov¹, Nina T. Garipova², Mariam M. Gharabaghtsyan³, Sergey V. Khrypov⁴, Maria A. Kaneva¹, Eugenia A. Isupova¹, Ekaterina V. Gaidar¹, Irina A. Chikova¹, Margarita F. Dubko¹, Vera V. Masalova¹, Tatiana S. Likhacheva¹, Lyudmila S. Snegireva¹, Olga V. Kalashnikova¹, Mikhail M. Kostik^{1,2}

Systemic corticosteroids are continued to be administered in juvenile idiopathic arthritis (JIA) patients, especially in systemic JIA (sJIA), despite the ability of biologic therapy. One of the complications of long-term CS treatment is delayed hip arthritis development with risk of secondary hip osteoarthritis formation and total hip arthroplasty (THA).

We compared different types of hip joint lesions in JIA, especially, secondary hip osteoarthritis development and THA rates in systemic and non-systemic JIA, and evaluate systemic corticosteroids contribution to those complications. The study included 753 JIA patients. They were divided into 2 groups: patients with sJIA and non-systemic JIA (nsJIA). Clinical and demographic characteristics, CS treatment regimens were compared.

Results. Hip arthritis was found equally often in both groups, but both secondary hip osteoarthritis (19% vs 5,3%) and THA (8.6% vs 1.6%) prevailed in the sJIA. Patients with sJIA had delayed hip involvement (57.9% vs 30.6%; $p = 0.019$), earlier secondary hip osteoarthritis development (4.5 vs 5.1 years after the JIA onset) with younger age of secondary hip osteoarthritis achievement (13.7 vs 15.2 years; $p = 0.045$), they also had higher inflammatory activity, greater systemic corticosteroids administration (94.8% vs 56.1%; $p = 0.0000001$) and higher cumulative systemic corticosteroids dose (3085 mg vs 2000 mg; $p = 0.005$). More than half patients (56.1%) with nsJIA had systemic corticosteroids treatment and impaired calcium-phosphorus metabolism.

Conclusion. Systemic corticosteroid treatment and delayed hip involvement are independent predictors of secondary hip osteoarthritis in all JIA categories. Calcium and phosphate metabolism disturbances are additional predictor for secondary hip osteoarthritis in non-systemic JIA categories.

Key words: systemic juvenile idiopathic arthritis, hip osteoarthritis, total hip arthroplasty, corticosteroids, juvenile idiopathic arthritis

with the Arabkir Medical Center
0014, Armenia, Yerevan,
Mamikonyants str., 30
⁴Saint-Petersburg Clinical
Research and Practical
Center for Specialized
Healthcare (Oncology)
197758, Russian
Federation, Saint
Petersburg, Pesochny
settlement,
Leningradskaya str., 68A

Контакты: Костик
Михаил Михайлович,
kost-mikhail@yandex.ru
Contacts: Mikhail Kostik,
kost-mikhail@yandex.ru

Поступила 03.07.2021
Принята 21.12.2021

For citation: Sorokina LS, Avrusin IS, Raupov RK, Garipova NT, Gharabaghtsyan MM, Khrypov SV, Kaneva MA, Isupova EA, Gaidar EV, Chikova IA, Dubko MF, Masalova VV¹, Likhacheva TS, Snegireva LS, Kalashnikova OV, Kostik MM. Differences of hip involvement in systemic and non-systemic juvenile idiopathic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(1):102–111 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2022-102-111

Введение

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) с системным дебютом (сЮИА) отличается по патогенезу, клинической картине и прогнозу от суставных форм ЮИА (стЮИА) [1]. Наряду с моноциклическим течением половина пациентов имеет хроническое течение, сопровождающееся задержкой линейного роста, остеопорозом, функциональными нарушениями [2]. При сЮИА многие пациенты продолжают получать системную терапию глюкокортикоидами (ГК), несмотря на возможность назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП); аналогичная ситуация наблюдается и при стЮИА [3–5]. Длительный прием ГК так же, как и иммуно-опосредованное воспаление, считается одной из основных причин патологических изменений костной ткани у пациентов с любой формой ЮИА, которые могут способствовать развитию вторичного остеоартрита (ВОА) тазобедренного сустава (ТБС).

Цель исследования — сравнить частоту поражения тазобедренного сустава (коксит и вторичного остеоартрита тазобедренного сустава) и эндопротезирования тазобедренного сустава при системном ювенильном идиопатическом артрите и суставных формах ювенильного идиопатического артрита; оценить вклад системных глюкокортикоидов в формирование вторичного остеоартрита тазобедренного сустава.

Материалы и методы

Дизайн исследования представлен на рисунке 1. В ретроспективное одноцентровое сплошное исследование включено 753 пациента в возрасте от 2 до 17 лет, проходивших лечение в клинике ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (СПбГПМУ) с 01.01.2007 по 31.12.2016 (табл. 1). За пациентами проводилось наблюдение до 2020 г. Диагноз устанавливался согласно критериям ILAR (International League against Rheumatism) 2001 г. [6]. **Критерии включения:** диагноз ЮИА, соответствующий критериям ILAR; наличие опыта любой терапии; как минимум 2 эпизода наблюдения в нашем центре. **Критерии исключения:** 1) невозможность наблюдения в динамике, недостаточное количество значимых медицинских

данных в имеющейся документации; 2) наличие перекрестных иммуно-опосредованных заболеваний (воспалительное заболевание кишечника, хронический небактериальный остеомиелит); 3) наличие в анамнезе невоспалительного поражения ТБС (врожденный вывих бедра, диспластический коксартроз, дисплазия вертлужной впадины, посттравматические изменения).

Все пациенты были распределены на две группы: в первую вошли 58 больных сЮИА, во вторую — 695 пациентов с стЮИА.

В обеих группах сравнивали клинико-демографические данные, частоту и характер поражения ТБС (коксит, ВОА ТБС), частоту эндопротезирования (ЭП) ТБС и проводимую терапию, особенно применение ГК. Последнее ЭП, включенное в настоящее исследование, было выполнено в 2018 г. Все операции проводились в отделении травматологии и ортопедии клиники СПбГПМУ. В 2019–2020 гг. они не выполнялись.

Под термином «коксит» мы понимали воспаление синовиальной оболочки ТБС в совокупности с выпотом в полость сустава или без него при отсутствии рентгенологических признаков развития ВОА ТБС (представлены ниже). Диагноз коксита устанавливался по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Для исключения ВОА использовалась рентгенография.

Под термином «вторичный остеоартрит» мы понимали наличие на рентгенограмме ТБС остеофитов в сочетании с одним из указанных ниже признаков: сужение суставной щели, субхондральные кисты, субхондральный склероз, деформация головки бедренной кости, в т.ч. ее уплощение, формирование подвывиха и вывиха. Наличие изолированного сужения суставной щели, не прогрессирующего за время наблюдения, не являлось основанием для подтверждения диагноза ВОА [7].

Для определения стадии ВОА ТБС в детском возрасте мы использовали рентгенологическую классификацию Dale, разработанную в 1994 г. специально для пациентов с ЮИА, в отличие от рентгенологической классификации Steinbrocker, которая используется для характеристики изменений суставов кисти у пациентов с ревматоидным артритом (РА) [8, 9]. Адаптированный вариант классификации Dale представлен в таблице 1.

При выявлении на рентгенограмме ТБС любых изменений, позволяющих заподозрить



Рис. 1. Дизайн исследования: ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; сЮИА – системный ювенильный идиопатический артрит; ТБС – тазобедренный сустав; ОА – остеоартрит; ТЭП – тотальное эндопротезирование

Таблица 1. Классификация поражения ТБС при ЮИА по Dale (адаптировано из [8])

Стадия	Характеристика
0-я стадия	Неизмененный сустав
1-я стадия	Околосуставной остеопороз и/или отек периартикулярных мягких тканей
2-я стадия	Дополнительно к 1-й стадии – асимметрия роста конечностей
3-я стадия	Дополнительно ко 2-й стадии – краевые костные эрозии
4-я стадия	Дополнительно к 3-й стадии – распространенные эрозии
5-я стадия	Дополнительно к 4-й стадии – деформации костей, формирующих сустав

ВОА, выполнялись МРТ и компьютерная томография (КТ) ТБС для уточнения объема поражения. Все пациенты, подвергшиеся ЭП ТБС, имели III–IV рентгенологическую стадию поражения ТБС по Dale, ограничение мобильности и стойкий болевой синдром, не купирующийся при использовании медикаментозной терапии. Хронологическое распределение пациентов с ЮИА, имевших ВОА ТБС, представлено на рисунке 2.

Статистический анализ

Размер выборки исследования предварительно не рассчитывали. Анализ полученных данных проводился с применением пакета статистических программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы [25-го; 75-го процентиля]. Сравнение качественных показателей осуществлялось с применением критерия Пирсона χ^2 . Сравнение количественных показателей осуществлялось при помощи критерия Манна – Уитни. Способность каждого признака дифференцировать пациентов с низкой и нормальной минеральной плотностью кости оценивали при помощи

анализа чувствительности и специфичности. Для количественных переменных рассчитывались пограничные значения при помощи AUC (площадь под кривой, area under the curve) ROC-анализа с определением 95%-го доверительного интервала (ДИ) и диагностического отношения шансов (ОШ) для выявления наиболее значимых признаков. Независимые предикторы развития ВОА ТБС устанавливали при помощи бинарной логистической регрессии путем включения в анализ количественных и качественных показателей, связанных с зависимой переменной (пациенты с ВОА ТБС) по результатам однофакторного регрессионного анализа. Описание результатов регрессионного анализа выполнено с указанием углового коэффициента (β) и стандартной ошибки (SE). Из параметров многофакторной регрессионной модели учитывали коэффициент детерминации (R^2). Статистически значимыми считали различия или связи при $p < 0,05$.

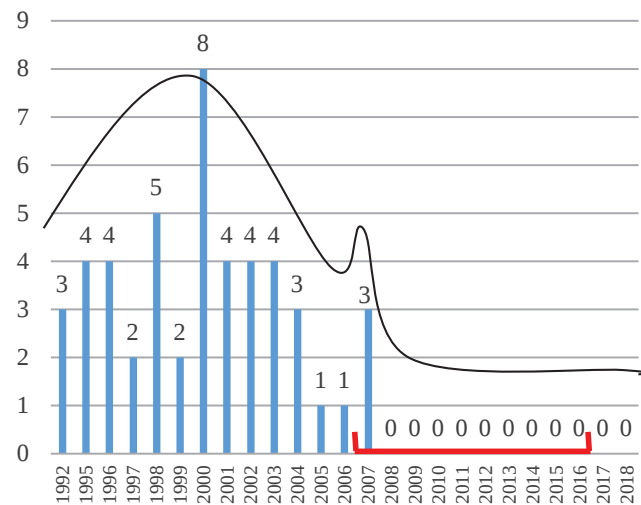
Этическая экспертиза

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (протокол № 11/10 от 23.11.2020). Исследование заключалось в работе с историями болезни и результатами лучевых методов исследования. Все данные были представлены в анонимизированном виде. В каждой истории болезни имелось подписанное законными представителями информированное согласие, позволяющее использовать данные истории болезни в научных исследованиях при условии сохранения анонимности.

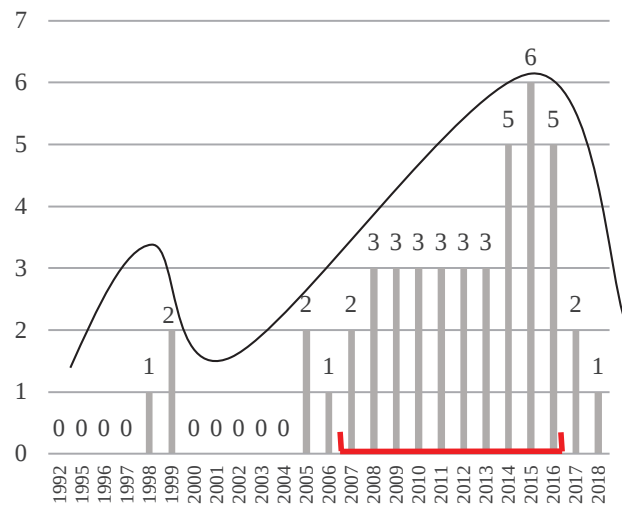
Результаты

Поражение ТБС выявлено у 20,3% пациентов с ЮИА. Частота коксита при сЮИА и стЮИА была практически одинакова (13,8% и 14% соответственно), но частота ВОА ТБС у пациентов с сЮИА (19,0%) была существенно выше, чем при стЮИА (5,3%). Развитие коксита, не сопровождавшегося формированием ВОА ТБС, зафиксировано в общей группе у 13,9% (105/753) пациентов, что составило 2/3 (68,6%) всех пациентов с ЮИА, имевших воспалительное поражение ТБС. Частота коксита при олигоартрите была наименьшей (4,4%), при этом ни один случай коксита у пациентов с данным субтипом не прогрессировал до ВОА ТБС в отличие от всех остальных исследуемых субтипов. Олигоартрит был самой частой формой ЮИА в нашем исследовании, но частота поражения ТБС при нем минимальна, и вклад олигоартрита в развитие необратимых изменений ТБС был несущественным.

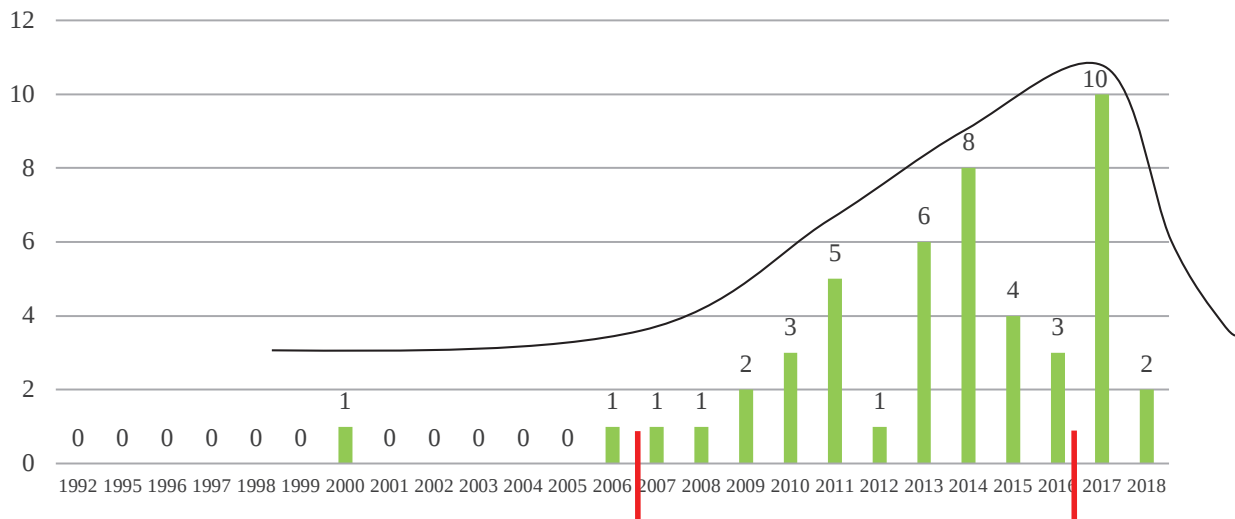
ЭП ТБС было выполнено у 8,6% пациентов с сЮИА и у 45,5% пациентов с сЮИА, имевших ВОА ТБС, что существенно больше, чем при стЮИА (1,6% и 29,7% соответственно). Период между развитием ОА ТБС и проведением ЭП у пациентов с сЮИА (в среднем 2,1 года) был больше, чем при стЮИА (минимальный период зарегистрирован для энтезит-ассоциированного артрита – 0,8 года). Пациенты с сЮИА имели более высокие параметры воспалительной активности, большую частоту применения системных ГК – как пероральных, так и в режиме пульс-терапии, более высокие кумулятивные дозы пероральных ГК. Пациенты с сЮИА имели более низкие уровни кальция и витамина D,



а



б



в

Рис. 2. Хронологическое распределение больных ЮИА, с формированием ВОА ТБС: а – по году рождения; б – по срокам дебюта коксит (отсроченный характер); в – по году развития ВОА. Все графики учитывают одну и ту же группу пациентов

чем больные стЮИА. Подробная характеристика пациентов, а также типы поражения ТБС представлены в таблицах 2–3.

При сЮИА ВОА ТБС формировался раньше, чем при стЮИА. При сравнении кривых выживаемости и проведении регрессионного анализа Кокса, где за ВОА принято достигаемое событие, установлено, что кумулятивная вероятность развития ВОА при сЮИА выше, чем при стЮИА (ОР=2,7; 95% ДИ: 1,4–5,4; $p=0,009$) (рис. 3). Возраст ЭП ТБС был одинаковым в обеих группах, равно как и кумулятивная вероятность ЭП ($p=0,598$).

При проведении однофакторного регрессионного анализа установлены различия потенциальных факторов риска между пациентами с сЮИА и стЮИА (табл. 4).

В многофакторном и дискриминантном анализе (табл. 5, 6) установлены различия факторов риска ВОА ТБС: у пациентов с сЮИА преобладающими факторами риска являются высокодозная терапия ГК и воспалительная активность, тогда как у пациентов с стЮИА,

помимо терапии ГК, факторами риска являются гипокальциемия и сниженная активность общей щелочной фосфатазы.

Обсуждение

ЮИА – хроническое иммуно-опосредованное заболевание суставов детского возраста [1]. От 20 до 50% случаев ЮИА протекают с поражением ТБС, при сЮИА его частота достигает 20–73% [10–13]. В настоящем исследовании частота поражения ТБС и в общей группе ЮИА, и при сЮИА согласуется с теми из литературных источников, где сообщается о сравнительно редком вовлечении ТБС в патологический процесс (20,3% и 32,8% соответственно), что, вероятно, связано с тем, что большинство публикаций охватывают «добиологический период» терапии ЮИА. Поражение ТБС при ЮИА чаще носит двусторонний и отсроченный характер и развивается начиная с 6 месяцев и вплоть до 4–6–9 лет от начала дебюта [11, 14, 15]. В нашей

Таблица 2. Демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование*

Параметры	Вся группа (n=753)	сЮИА (n=58)	стЮИА (n=695)	p
Мужской пол, n (%)	296 (39,3)	21 (36,2)	275 (39,6)	0,0000001
Возраст дебюта (годы), Me [25-й; 75-й процентиля]	6 [3,0; 10,4]	4,3 [2,6; 7,3]	6,2 [3,0;10,5]	0,022
Длительность заболевания (годы), Me [25-й; 75-й процентиля]	4,3 [1,9; 7,5]	5,0 [2,2; 7,4]	4,3 [1,9;7,5]	0,514
Активные суставы (n), Me [25-й; 75-й процентиля]	6 [3; 12]	9 [4; 16]	6 [3; 12]	0,011
Ремиссия, n (%)	485/753 (64,4)	34/58 (58,6)	451/695 (64,9)	0,338
Обострение, n (%)	138/752 (18,3)	4/58 (6,9)	134/695 (19,3)	0,019
СОЭ (мм/ч), Me [25-й; 75-й процентиля]	8 [3,0; 20,0]	34 [10; 53]	7 [3; 18]	0,0000001
СРБ (мг/л), Me [25-й; 75-й процентиля]	1,4 [0,2; 8,0]	44,4 [3,8; 107]	1,1 [0,0; 6,2]	0,0000001
Лейкоциты ($10^9/л$), Me [25-й; 75-й процентиля]	7,1 [5,8; 9,4]	10,8 [8; 18,6]	7,0 [5,8; 9,0]	0,0000001
Тромбоциты ($10^9/л$), Me [25-й; 75-й процентиля]	311 [255; 388]	406 [302; 536]	307 [254; 379]	0,000002
Гемоглобин, г/л, Me [25-й; 75-й процентиля]	124 [116; 132]	108 [98; 121]	125 [117; 133]	0,0000001
Кальций общий (ммоль/л), Me [25-й; 75-й процентиля]	2,4 [2,32; 2,49]	2,35 [2,26; 2,44]	2,4 [2,33; 2,49]	0,005
Кальций ионизированный (ммоль/л), Me [25-й; 75-й процентиля]	1,17 [1,12; 1,21]	1,18 [1,13; 1,24]	1,17 [1,12; 1,21]	0,585
Фосфор неорганический (ммоль/л), Me [25-й; 75-й процентиля]	1,59 [1,42; 1,73]	1,55 [1,4; 1,7]	1,59 [1,4; 1,7]	0,368
Общая щелочная фосфатаза (Ед/л), Me [25-й; 75-й процентиля]	215 [142; 383,4]	212 [112; 309,9]	217,5 [143,0; 388,4]	0,0914
25 ОНД ₃ (нг/мл), Me [25-й; 75-й процентиля]	19,0 [16,0; 23,0]	14,0 [10,0; 16,0]	19,0 [17,0; 23,5]	0,039
Терапия за весь период ЮИА				
ГК внутрь, n (%)	152/752 (20,2)	47 (81)	105/694 (15,1)	0,000001
			89/693 (12,8)	0,000001
Пульс-терапия МП, n (%)	135/750 (18,0)	46/57 (80,7)	ПА – 49/135 (36,3)	0,000001
			ЭАА – 30/135 (22,2)	
			ОЛА – 7/135 (5,2)	
			ПСА – 3/135 (2,2)	
Кумулятивная доза ГК, Me [25-й; 75-й процентиля]	2650,0 [1000,0; 5000,0]	3085,0 [1500,0; 7000,0]	2000,0 [750,0; 4500,0]	0,005
Применение любых ГК, n (%)	445/753 (59,1)	55/58 (94,8)	392/695 (56,1)	0,0000001
Пациенты, получающие ГИБП, n (%)	351 (46,6)	39/58 (67,2)	312/695 (44,9)	0,001
Время до назначения ГИБП (годы), Me [25-й; 75-й процентиля]	4,2 [1,9; 7,8]	2,15 [0,9; 5,8]	4,3 [1,9; 7,8]	0,0004
Время до достижения ремиссии (годы), Me [25-й; 75-й процентиля]	3,2 [1,5; 6,6]	2,85 [1,4; 6,2]	3,3 [1,5; 6,6]	0,357

Примечание: * – на момент последнего визита в клинику; сЮИА – системный ювенильный идиопатический артрит; стЮИА – суставной ювенильный идиопатический артрит; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; 25 ОНД₃–25-гидроксикальциферол; ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; МП – метилпреднизолон; ПА – полиартрит; ЭАА – энтезит-ассоциированный артрит; ОЛА – олигоартрит; ПСА – псориатический артрит; ГК – глюкокортикоиды; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

выборке частота отсроченного коксита составила 33,9% среди всех детей с ЮИА и была особенно высока при сЮИА (57,9%), существенно превышая соответствующий показатель для стЮИА (30,6%; $p=0,019$). По данным S. Rostom и соавт. [14], частота отсроченного коксита через 6 лет от дебюта ЮИА составила 80%, а через 14 лет – 100%.

К описанным ранее факторам риска необратимого поражения ТБС в общей группе ЮИА относят ранний возраст дебюта и ранние рентгенологические изменения (начиная с остеопороза). Для сЮИА в их число также входят персистирующая воспалительная активность (3–6 мес. и больше), генерализованная лимфаденопатия,

полиартрит в дебюте, тромбоцитоз более $600 \times 10^9/л$ и ранний возраст дебюта (особенно до 6 лет) [2, 14, 16, 17].

K. Varut и соавт. [18] сообщают, что все пациенты с сЮИА, уже прошедшие этап ЭП ТБС (8/170 (4,8%)), имели дебют болезни в возрасте до 10 лет и у 75% из них (6/8) сЮИА развился до 5 лет. Кроме того, при развитии сЮИА у детей старше 10 лет он имел более мягкое течение и реже приводил к необходимости ЭП ТБС (3/170).

Полученные нами данные отличаются от литературных: наши пациенты с сЮИА старше 7,5 лет имели большую кумулятивную вероятность развития ВОА ТБС (ОШ=5,8; 95% ДИ: 1,4–24,0; $p=0,009$).

Таблица 3. Сравнительная характеристика видов поражения тазобедренных суставов у пациентов с ЮИА*

Параметры	Вся группа (n=753)	сЮИА (n=58)	стЮИА (n=695)	p
Любое поражение ТБС, n (%)	153 (20,3)	19 (32,8)	134 (19,3)	0,015
Коксит, n (%)	105 (13,9)	8 (13,8)	97 (14,0)	0,972
ВОА ТБС, n (%)	48 (6,4)	11 (19,0)	37 (5,3)	0,00001
Возраст дебюта ЮИА при наличии ВОА ТБС (годы), Ме [25-й; 75-й процентиля]	5,0 [2,4; 9,4]	4,5 [3,9; 5,7]	5,1 [2,0; 9,8]	0,53
Продолжительность ЮИА у пациентов с ВОА ТБС (годы), Ме [25-й; 75-й процентиля]	7,5 [3,2; 12,1]	7,4 [5,0; 12,4]	7,5 [3,0; 12,0]	0,753
Возраст пациентов с ВОА ТБС (годы), Ме [25-й; 75-й процентиля]	14,9 [13,1; 16,2]	13,7 [9,5; 15,4]	15,2 [13,5; 16,4]	0,045
Эндопротезирование, n (%)	16 (2,1)	5 (8,6)	11 (1,6)	0,0003
			ПА – 8/265 (3)	0,0000001
			ЭАА – 3/186 (1,6)	
			ОлА – 0 (0)	
Возраст эндопротезирования (годы), Ме [25-й; 75-й процентиля]	16,7 [14,8; 17,4]	16,5 [16,2; 17,7]	17,0 [14,2; 17,3]	0,497
			41/134 (30,6)	0,019
			ПА – 1,4 [1,0; 3,2]	0,970
			ЭАА – 0,8 [0,5; 1,8]	
Отсроченное поражение ТБС, n (%)	52/153 (6,9)	11/19 (57,9)	41/134 (30,6)	0,019
Время от дебюта ЮИА до развития ВОА ТБС (годы), Ме [25-й; 75-й процентиля]	7,8 [4,6; 12,9]	4,5 [3,9; 5,7]	5,1 [2,0; 9,8]	0,957
Время от выявления признаков ВОА до ЭП ТБС (годы), Ме [25-й; 75-й процентиля]	1,4 [0,6; 2,3]	2,1 [0,4; 2,5]	ПА – 1,4 [1,0; 3,2]	0,970
			ЭАА – 0,8 [0,5; 1,8]	
			ПсА, ОА – н/п	

Примечание: * – на момент последнего визита в клинику; сЮИА – системный ювенильный идиопатический артрит; стЮИА – суставной ювенильный идиопатический артрит; ТБС – тазобедренный сустав; ВОА – вторичный остеоартрит; ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; ПА – полиартрит; ЭАА – энтезит-ассоциированный артрит; ОлА – олигоартрит; ПсА – псориатический артрит; ЭП – эндопротезирование; н/п – не применимо

Указанные различия могут быть связаны с тем фактом, что в литературе оценивались факторы риска ВОА ТБС в «добиологическую эру», а публикаций, охватывающих период применения ГИБП в данной тематике, нет. По-видимому, лечение ГИБП смещается в сторону более старшего возраста и модифицирует факторы риска «естественного развития» ВОА ТБС.

В случае прогрессирования коксита с формированием ВОА ТБС типичная рентгенологическая картина появляется в среднем через 5–9 лет от начала заболевания [12, 15].

Время до формирования ВОА ТБС, по нашим данным, составило в среднем 5 лет: меньше – при сЮИА (4,5 года), чуть больше – при стЮИА (5,1 года), – что согласуется с литературными данными [10, 18].

Принципиальной особенностью терапии сЮИА является использование ингибиторов интерлейкина (ИЛ) 1 или ИЛ-6, позволяющих контролировать системную воспалительную реакцию, а также избавить пациентов от «хронического» приема системных ГК, способных вызывать большое число нежелательных явлений, включая ГК-индуцированный остеопороз и аваскулярный некроз [19, 20].

Основным методом лечения выраженных (финальных) стадий ВОА ТБС является ЭП ТБС.

Среди основных показаний для данного вмешательства у взрослых обсуждаются аваскулярный остеонекроз головки бедренной кости (32,4%); остеоартрит ТБС (27%) – как первичный, так и вследствие его врожденной дисплазии (19,5%); ВОА вследствие травмы (3,3%), эпифизеолиза головки бедренной кости (1,1%); опухолевое поражение ТБС (1,0%); болезнь Пертеса (1,0%) [21].

У пациентов с ревматоидным артритом ЭП ТБС выполняется в 2,9% случаев, при анкилозирующем спондилите – в 1,8%, при болезни Стилла – в 0,1%. На долю

взрослых пациентов, имевших дебют хронического артрита в детском возрасте, прошедших этап ЭП после 18-летия, приходится 1,5% случаев [22].

В детском возрасте основные причины ЭП ТБС отличаются от таковых у взрослых и включают ВОА при ЮИА, аваскулярный остеонекроз различной природы, последствия детского церебрального паралича, болезни Пертеса с обязательным условием использования всех вариантов консервативной помощи и доказательства их неэффективности [21, 23].

Данные по частоте поражения ТБС и ЭП ТБС при ЮИА существенно различаются между странами и временными периодами наблюдения. В 60-х годах прошлого

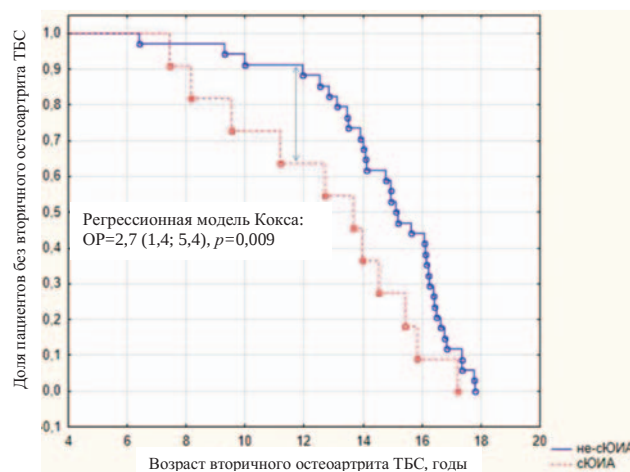


Рис. 3. Кумулятивная вероятность не развития ВОА ТБС у пациентов с сЮИА и стЮИА: ОР – отношение рисков; не-сЮИА – суставной ювенильный идиопатический артрит; сЮИА – системный ювенильный идиопатический артрит, ТБС – тазобедренный сустав

Таблица 4. Результаты однофакторного регрессионного анализа для пациентов с системным и суставным вариантами ЮИА

Параметры	p	
	сЮИА (n=58)	стЮИА (n=695)
Пол	0,578	0,338
Возраст дебюта	0,182	0,763
Активные суставы	0,116	0,153
Скорость оседания эритроцитов	0,927	0,817
С-реактивный белок	0,816	0,519
Лейкоциты	0,773	0,088
Тромбоциты	0,514	0,057
Гемоглобин	0,697	—
Кальций общий	0,960	0,423
Общая щелочная фосфатаза	0,254	0,009
25ОНD ₃	—	0,304
Пероральные ГК	0,737	0,086
Пульс-терапия ГК	0,373	0,153
Кумулятивная доза ГК	0,336	0,042
Кумулятивная доза ГК >2700 мг	0,085	0,147
Отсроченное вовлечение тазобедренного сустава	0,00007	0,006

Примечание: сЮИА – системный ювенильный идиопатический артрит; стЮИА – суставной ювенильный идиопатический артрит; 25 ОНD₃ – 25-гидроксикальциферол; ГК – глюкокортикоиды

Таблица 5. Данные многофакторного регрессионного анализа

Показатели	β	SE	p
сЮИА			0,039
Пересечение	8,2	1,59	0,036
Возраст дебюта	0,09	0,02	0,049
Пульс-терапия ГК	–1,0	0,15	0,023
Кумулятивная доза ГК	0,00002	0,000006	0,047
Пероральные ГК	–0,78	0,14	0,033
Кумулятивная доза ГК >2700 мг	1,12	0,19	0,025
Кальций общий	–2,56	0,63	0,056
Активные суставы	–0,02	0,006	0,075
Лейкоциты	–0,11	0,012	0,013
стЮИА			0,08
Пересечение	–1,51	1,11	0,190
С-реактивный белок	–0,004	0,004	0,297
Тромбоциты	0,002	0,001	0,098
Общий кальций	0,58	0,43	0,193
Общая щелочная фосфатаза	–0,002	0,0006	0,013
Кумулятивная доза ГК >2700 мг	1,05	0,36	0,010
Пероральные ГК	0,45	0,21	0,047
Пульс-терапия ГК	–0,91	0,38	0,026

Примечание: β – угловой коэффициент; SE – стандартная ошибка; сЮИА – системный ювенильный идиопатический артрит; стЮИА – суставной ювенильный идиопатический артрит; ГК – глюкокортикоиды

века в скандинавских странах 12% пациентов с ЮИА в возрасте 3–7 лет имели III–IV функциональный класс по Steinbrocker, после достижения 16-летия частота таких нарушений увеличивалась в 4 раза (до 48%) [24].

В Дании к 2000 г. при обследовании пациентов со средней длительностью ЮИА 26,4 года крупные хирургические вмешательства (включая ЭП крупных суставов, фиксацию шейного отдела позвоночника, артродез и др.) в анамнезе имелись у 22% из них, и в 11% случаев выявлен III–IV функциональный класс по Steinbrocker [25].

В британском исследовании J.C. Packham и соавт. [26] в 2002 г. частота ЭП ТБС составила 43,9% среди

Таблица 6. Данные дискриминантного анализа

Показатели	p
сЮИА	0,017
Кумулятивная доза ГК >2700 мг	0,008
Лейкоциты	0,024
стЮИА	0,07
Тромбоциты	0,183
Кальций общий	0,026
Общая щелочная фосфатаза	0,019
Пероральные ГК	0,041
Пульс-терапия ГК	0,031
Кумулятивная доза ГК >2700 мг	0,012

Примечание: сЮИА – системный ювенильный идиопатический артрит; стЮИА – суставной ювенильный идиопатический артрит; ГК – глюкокортикоиды

взрослых пациентов с ЮИА через 10–40 лет от начала наблюдения. В этой группе ЭП ТБС при сЮИА выполнялось чаще, чем вмешательства на других крупных суставах и при несистемных формах ЮИА. Опыт системной терапии ГК имели 58,9% пациентов, и к моменту исследования продолжали ее получать 24,4% больных со средней продолжительностью ЮИА 11,6±10,3 года (0,2–46,1 года). Пациенты с сЮИА имели наибольшую продолжительность терапии ГК (в среднем – 14,4 года; $p<0,01$). Частота ЭП ТБС при сЮИА составила 59,6%, при олигоартрите – 32,7%, при негативном и позитивном по ревматоидному фактору полиартрите – соответственно 51,2% и 61,3%, при энтезит-ассоциированном артрите – 28,1%, при псориатическом артрите – 15,4%.

По данным исследования группы ученых из Канады, к 2002 г. у пациентов с длительностью активного течения ЮИА более 15 лет вероятность ЭП ТБС варьировала от 15 до 47% [27].

В Италии за 2002–2006 гг. у 3,6% пациентов с длительностью заболевания не менее 5 лет выявлялся III или IV функциональный класс по Steinbrocker (у 2,9% – III, у 0,7% – IV). При этом частота поражения ТБС в общей группе составила 6,1%. Большинство составляли больные сЮИА (22,6%), реже встречались пациенты с стЮИА

(с полиартритом — 12,3%, с олигоартритом — 2,4%, с недифференцированным артритом — 8,3%). В общей группе опыт системной терапии ГК за весь период болезни имели 30,2%, и 3,2% пациентов получали ГК на момент обследования [28]. В исследовании последнего десятилетия (2018 г.) отмечается снижение частоты ЭП у взрослых с хроническим артритом, дебютировавшим в детстве, с 0,5% в 2014 г. до 0,3% в 2016 г., а у взрослых с РА — с 2,4% в 2007 г. до 1,5% в 2016 г. [21]. Пик ЭП у взрослых с дебютом артрита в детском возрасте приходится на возраст до 30 лет (0,7–0,8%), чуть меньше — в возрастной группе 30–40 лет (0,8–0,6%), и далее частота ЭП существенно уменьшается до 0,1–0,2% от общего числа пациентов взрослого возраста с ЮИА. Частота ЭП ТБС у взрослых с ревматоидным артритом варьирует от 7,9% в возрасте до 25 лет до 1,4% у больных 50 лет и старше. Частота ЭП у взрослых начинает снижаться после 45 лет [21].

По данным нашего исследования, за период 2007–2016 гг. частота ЭП ТБС в общей группе составила 2,1% в 16,7 года, при сЮИА — 8,6% в 16,5 лет, при стЮИА (полиартикулярном, энтезит-ассоциированном вариантах) — 1,6% в 17 лет. Минимальный возраст протезирования ТБС зафиксирован в 14,2 года (полиартикулярный вариант ЮИА). При сЮИА средний возраст ЭП ТБС был меньше, чем при стЮИА (табл. 3).

ЭП сустава непосредственно само по себе является многокомпонентной задачей, а у детей его сложность повышается, что связано с ранним возрастом, продолжающимся ростом, малыми размерами костей, что в некоторых случаях требует индивидуального подбора компонентов протеза. При ЮИА задача усложняется наличием остеопороза, контрактур вследствие параартикулярных изменений, патологическим соотношением структур сустава, возможным развитием протрузионного коксита [29].

Выживаемость первичного протеза зависит от диагноза заболевания, обуславливающего необходимость ЭП. Лучшие показатели отмечаются при ЭП после завершения роста, а также у лиц мужского пола, при использовании бесцементных пар трения (керамика-керамика или керамика-полиэтилен) — 87% и 61% для 10-и 20-летней выживаемости соответственно, — что объясняет тактику максимального откладывания тотального ЭП сустава [30].

Ревизия протеза у детей представляет собой еще более сложную задачу, чем первичное ЭП, в связи с анатомо-физиологическими особенностями и уже скомпрометированной костной тканью, мелкими пропорциями сочленяющихся поверхностей, узким бедренным каналом, наличием контрактур [31]. Но несмотря на имеющиеся сложности, считается, что откладывание ЭП при наличии показаний к нему чревато худшими отдаленными исходами [32, 33].

В нашей работе случаев репротезирования не зафиксировано; все пациенты, прошедшие этап ЭП, до настоящего момента имеют первичный эндопротез.

Ограничения исследования

Исследование носило ретроспективный характер, авторы не имели возможность оказывать влияние на применение ГК, а также на сроки назначения ГИБП.

Использованный нами термин «ВОА» был выбран как наиболее полно отражающий процесс поражения сустава. Одновременно с этим мы понимаем, что патогенез и проявление выраженных стадий ВОА ТБС при ЮИА имеют отличия от классической модели идиопатического остеоартрита ТБС у взрослых.

Использованная нами классификация Dale была разработана в 1994 г. для характеристики поражения коленного сустава у больных ЮИА и не валидирована для ТБС, в связи с чем некоторые расхождения интерпретации возможны. Обычно для оценки поражения суставов у больных РА используется рентгенологическая классификация Steinbrocker, которая была изначально разработана для характеристики поражения суставов кисти при РА. Существует также функциональная классификация (функциональные классы) Steinbrocker, которая используется для оценки функциональных нарушений при разных ревматических заболеваниях, включая РА и ЮИА [24, 25, 28]. Однако для характеристики поражения ТБС в рамках настоящего исследования необходима классификация рентгенологических изменений, ориентированная на крупные суставы, в связи с чем выбор пал на классификацию Dale.

Выбранный нами интервал исследования охватывает существенно разные по терапевтическим подходам и возможностям периоды с лидирующим назначением ГК условно до 2010-х годов и ГИБП, начиная с 2010 г. Увеличение числа ЭП в последние годы может быть «следовым эффектом» периода интенсивного применения ГК и разработки подходов к ЭП в детском возрасте. К сожалению, отсутствие возможности наблюдения за выросшими пациентами в течение длительного промежутка времени не позволяет представить целиком масштаб проблемы ЭП ТБС у пациентов с ЮИА через 20–30 и более лет от дебюта по сравнению с популяционными данными.

Заключение

По данным нашего исследования, системная терапия ГК и отсроченное вовлечение ТБС являются независимыми предикторами формирования вторичного ОА ТБС при всех формах ЮИА. При стЮИА дополнительным предиктором является нарушение кальций-фосфорного обмена. Отсроченный характер поражения ТБС у пациентов с сЮИА позволяет рассматривать формирование у них вторичного ОА, нежелательное явление терапии ГК. Необходим строгий контроль за применением системных ГК у пациентов с любыми формами ЮИА и системным вариантом в частности. Показано назначение ГИБП при наличии признаков гормональной зависимости или резистентности. Необходим контроль кальциево-фосфорного обмена и назначение терапевтических доз витамина D для возможного уменьшения риска формирования ОА ТБС у пациентов с ЮИА. Требуются дальнейшие исследования для уточнения механизмов развития ОА ТБС при ЮИА.

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

Исследование поддержано грантом РФФИ (№ 18-515-57001).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007;369(9563):767-778. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60363-8
2. Singh-Grewal D, Schneider R, Bayer N, Feldman BM. Predictors of disease course and remission in systemic juvenile idiopathic arthritis: Significance of early clinical and laboratory features. *Arthritis Rheum*. 2006;54(5):1595-1601. doi: 10.1002/art.21774
3. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/ Arthritis Foundation guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Therapeutic approaches for non-systemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(6):717-734. doi: 10.1002/acr.23870
4. Сорокина ЛС, Аврусин ИС, Раупов РК, Гарипова НТ, Карабахян ММ, Хрыпов СВ, и др. Аспекты глюкокортикоидной терапии ювенильного идиопатического артрита: Фокус на аваскулярный некроз головки бедра. Можно ли предотвратить необратимые осложнения? *Лечение и профилактика*. 2020;10(4):34-41. [Sorokina LS, Avrusin IS, Raupov RK, Garipova NT, Karabakhtyan MM, Khrypov SV, et al. The aspects of glucocorticosteroid therapy of juvenile idiopathic arthritis: Focus on avascular necrosis of hip. May we prevent irreversible complications? *Disease Treatment and Prevention*. 2020;10(4):34-41 (In Russ.)].
5. Hyrich KL, Lal SD, Foster HE, Thornton J, Adib N, Baildam E, et al. Disease activity and disability in children with juvenile idiopathic arthritis one year following presentation to paediatric rheumatology. Results from the Childhood Arthritis Prospective Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(1):116-122. doi: 10.1093/rheumatology/kep352
6. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al.; International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: Second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31(2):390-392.
7. Gold GE, Cicuttini F, Crema MD, Eckstein F, Guermazi A, Kijowski R, et al. OARSI Clinical Trials Recommendations: Hip imaging in clinical trials in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(5):716-731. doi: 10.1016/j.joca.2015.03.004
8. Dale K, Paus AC, Laire K. A radiographic classification system in juvenile rheumatoid arthritis applied to the knee. *Eur Radiol*. 1994;4:27-32. doi: 10.1007/BF00177383
9. Steinbrocker O, Traeger Ch, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *J Am Med Assoc*. 1949;140(8):659-662. doi: 10.1001/jama.1949.02900430001001
10. Spencer CH, Bernstein BH. Hip disease in juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14(5):536-541. doi: 10.1097/00002281-200209000-00010
11. Batthish M, Feldman BM, Babyn PS, Tyrrell PN, Schneider R. Predictors of hip disease in the systemic arthritis subtype of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38(5):954-958. doi: 10.3899/jrheum.101146
12. Sheldermine SC, Di Paolo PL, Tanturri de Horatio L, Malattia C, Magni-Manzoni S, Rosendahl K. Imaging of the hip in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Radiol*. 2018;48(6):811-817. doi: 10.1007/s00247-017-4022-7
13. Isdale IC. Hip disease in juvenile rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1970;29(6):603-608. doi: 10.1136/ard.29.6.603
14. Rostom S, Amine B, Bensabbah R, Abouqal R, Hajjaj-Hassouni N. Hip involvement in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008;27(6):791-794. doi: 10.1007/s10067-008-0853-9
15. Harris CM, Baum J. Involvement of the hip in juvenile rheumatoid arthritis. A longitudinal study. *J Bone Joint Surg Am*. 1988;70(6):821-833.
16. Modesto C, Woo P, García-Consuegra J, Merino R, García-Granero M, Arnal C, et al. Systemic onset juvenile chronic arthritis, polyarticular pattern and hip involvement as markers for a bad prognosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(2):211-217.
17. Spiegel LR, Schneider R, Lang BA, Birdi N, Silverman ED, Laxer RM, et al. Early predictors of poor functional outcome in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis: A multicenter cohort study. *Arthritis Rheum*. 2000;43(11):2402-2409. doi: 10.1002/1529-0131(200011)43:11<2402::AID-ANR5>3.0.CO;2-C
18. Barut K, Adrovic A, Sahin S, Tarcin G, Tahaoglu G, Koker O, et al. Prognosis, complications and treatment response in systemic juvenile idiopathic arthritis patients: A single-center experience. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(9):1661-1669. doi: 10.1111/1756-185X.13649
19. LeBlanc CM, Ma J, Taljaard M, Roth J, Scuccimarri R, Miettinen P, et al.; Canadian STeroid-Associated Osteoporosis in Pediatric Population (STOPP) Consortium. Incident vertebral fractures and risk factors in the first three years following glucocorticoid initiation among pediatric patients with rheumatic disorders. *J Bone Miner Res*. 2015;30(9):1667-1675. doi: 10.1002/jbmr.2511
20. Zhao FC, Li ZR, Guo KJ. Clinical analysis of osteonecrosis of the femoral head induced by steroids. *Orthop Surg*. 2012;4(1):28-34. doi: 10.1111/j.1757-7861.2011.00163.x
21. Kuijpers MFL, Hannink G, van Steenberghe LN, Schreurs BW. Total hip arthroplasty in young patients in the Netherlands: Trend analysis of >19,000 primary hip replacements in the Dutch Arthroplasty Register. *J Arthroplasty*. 2018;33(12):3704-3711. doi: 10.1016/j.arth.2018.08.020
22. Mei XY, Gong YJ, Safir O, Gross A, Kuzyk P. Long-term outcomes of total hip arthroplasty in patients younger than 55 years: A systematic review of the contemporary literature. *Can J Surg*. 2019;62(4):249-258. doi: 10.1503/cjs.013118
23. Bessette BJ, Fassier F, Tanzer M, Brooks CE. Total hip arthroplasty in patients younger than 21 years: A minimum, 10-year follow-up. *Can J Surg*. 2003;46(4):257-262.
24. Laaksonen A. A prognostic study of juvenile rheumatoid arthritis: Analysis of 544 cases. *Acta Paediatr Scand*. 1966;166(Suppl 1):23-30.
25. Zak M, Pedersen FK. Juvenile chronic arthritis into adulthood: A long-term follow-up study. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(2):198-204. doi: 10.1093/rheumatology/39.2.198
26. Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: Functional outcome. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(12):1428-1435. doi: 10.1093/rheumatology/41.12.1428
27. Solari N, Viola S, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Vitale R, Ruperto N, et al. Assessing current outcomes of juvenile idiopathic arthritis: A cross-sectional study in a tertiary center sample. *Arthritis Rheum*. 2008;59(11):1571-1579. doi: 10.1002/art.24202. PMID: 18975357
28. Oen K, Malleson PN, Cabral DA, Rosenberg AM, Petty RE, Cheang M. Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort. *J Rheumatol*. 2002;29(9):1989-1999.
29. Goodman SB, Hwang K, Imrie S. High complication rate in revision total hip arthroplasty in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Orthop Relat Res*. 2014;472(2):637-644. doi: 10.1007/s11999-013-3326-7
30. Swarup I, Lee YY, Chiu YF, Sutherland R, Shields M, Figgie MP. Implant survival and patient-reported outcomes after total hip arthroplasty in young patients. *J Arthroplasty*. 2018;33(9):2893-2898. doi: 10.1016/j.arth.2018.04.016
31. Abdel MP, Figgie MP. Surgical management of the juvenile idiopathic arthritis patient with multiple joint involvement. *Orthop Clin North Am*. 2014;45(4):435-442. doi: 10.1016/j.ocl.2014.06.002
32. Sandiford N, Kendoff D, Muirhead-Allwood S. Osteoarthritis of the hip: Aetiology, pathophysiology and current aspects of management. *Ann Joint*. 2020;5:8. doi: 10.21037/aoj.2019.10.06
33. Lespasio MJ, Sultan AA, Piuze NS, Khlopas A, Husni ME, Muschler GF, et al. Hip osteoarthritis: A primer. *Perm J*. 2018;22:17-084. doi: 10.7812/TPP/17-084

Сорокина Л.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9710-9277>
Аврусин И.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4919-0939>
Раупов Р.К. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7749-6663>
Гарипова Н.Т. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1159-9130>
Карабахцян М.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3918-0267>
Канева М.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4325-0125>
Исупова Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0911-7817>
Гайдар Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0971-2018>
Чикова И.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4636-5825>
Дубко М.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6834-1413>
Масалова В.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3703-4920>
Лихачева Т.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0953-5453>
Снегирева Л.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6778-4127>
Калашникова О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8683-4270>
Костик М.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

Оценка эффективности внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов у пациентов с ревматическими заболеваниями в реальной клинической практике

А.Е. Каратеев, В.А. Нестеренко, В.Е. Бялик, В.А. Зеленов, С.Ю. Шкиреева, В.Д. Кузнецов

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: Нестеренко Вадим Андреевич, swimguy91@mail.ru
Contacts: Vadim Nesterenko, swimguy91@mail.ru

Поступила 10.11.2021
Принята 21.12.2021

Внутрисуставные инъекции (ВСИ) глюкокортикоидов (ГК) широко используются в комплексной терапии ревматических заболеваний (РЗ). Однако современных данных по их эффективности и безопасности в реальной клинической практике относительно мало.

Цель исследования — оценить эффективность внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов при ревматических заболеваниях в реальной клинической практике.

Материал и методы. Выполнялись ВСИ ГК в коленные суставы 290 больных РЗ, преимущественно остеоартритом (ОА) и ревматоидным артритом. Среди них было 69,0% женщин, средний возраст составлял $55,6 \pm 12,6$ года. Показания для ВСИ определяли лечащие врачи. Группу контроля для оценки эффективности ВСИ ГК при ОА составили 112 больных ОА (71,4% женщин; возраст — $59,3 \pm 14,6$ года), которым был проведен курс ВСИ гиалуроновой кислоты (ГлК). Результат лечения оценивался через 2 недели, 1 и 3 месяца по данным телефонного опроса.

Результаты. Через 2 недели, 1 и 3 месяца после ВСИ ГК выраженность боли при движении, которая оценивалась по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ), снизилась. Ее медиана уменьшилась с 6,0 [4,0; 8,0] до 1,0 [0; 2,0], 2,0 [1,0; 4,0] и 2,5 [1,0; 4,0] соответственно ($p < 0,001$).

Через 3 месяца число пациентов с отсутствием боли или слабой болью (< 4 по ЧРШ) составило 63,8%, с полным/практически полным отсутствием боли (≤ 1 по ЧРШ) — 30,3%. При ревматоидном артрите ВСИ ГК были более эффективны, чем при остеоартрите: динамика боли через 3 месяца составляла соответственно $-4,0 [-2,0; -6,0]$ и $-2,0 [-1,0; -5,0]$ ($p = 0,003$). При ОА эффекты ВСИ ГК и ВСИ ГлК не различались: динамика боли через 3 месяца составила соответственно $-2,0 [-1,0; -5,0]$ и $-3,0 [-1,0; -5,0]$ ($p = 0,869$). Серьезных нежелательных реакций при ВСИ не отмечалось.

Выводы. Внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов являются эффективным и достаточно безопасным методом локального лечения синовиита при ревматических заболеваниях.

Ключевые слова: внутрисуставные инъекции, глюкокортикоиды, гиалуроновая кислота, коленный сустав, ревматические заболевания

Для цитирования: Каратеев АЕ, Нестеренко ВА, Бялик ВЕ, Зеленов ВА, Шкиреева СЮ, Кузнецов ВД. Оценка эффективности внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов у пациентов с ревматическими заболеваниями в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):112–117.

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF INTRA-ARTICULAR INJECTIONS OF GLUCOCORTICOIDS IN KNEE SYNOVITIS IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES IN REAL CLINICAL PRACTICE

Andrey E. Karateev, Vadim A. Nesterenko, Valerii E. Bialik, Vasilii A. Zelenov, Svetlana Yu. Shkireeva, Vladislav D. Kuznetsov

Intra-articular injections of glucocorticoids are widely used in the complex therapy of rheumatic diseases (RD). However, there is insufficient data on their effectiveness and safety in real clinical practice.

The aim of the study — to evaluate the effectiveness of intra-articular injections of glucocorticoids in rheumatic diseases in real clinical practice.

Material and methods. The study group consisted of 290 patients with RD, mainly osteoarthritis (OA) and rheumatoid arthritis (RA) (69.0% — women; age — 55.6 ± 12.6 years), who underwent intra-articular injections of glucocorticoids in the knee joint. Indications for intra-articular injections of glucocorticoids were determined by the attending physicians. The control group consisted of 112 patients with OA (71.4% — women; age 59.3 ± 14.6 years) who underwent a course of intra-articular injections of hyaluronic acid. The result of treatment was evaluated in 2 weeks, 1 and 3 months according to a telephone survey.

Result. After 2 weeks, 1 month and 3 months after the intra-articular injections of glucocorticoids, the severity of pain during movement decreased (numerical rating scale (NRS) 0–10; Me [25%; 75%]) from 6.0 [4.0; 8.0] to 1.0 [0; 2.0], 2.0 [1.0; 4.0] and 2.5 [1.0; 4.0] respectively ($p < 0.001$). After 3 months, the number of patients with no pain or mild pain (< 4 NRS) was 63.8%, with complete/almost complete absence of pain (≤ 1 NRS) — 30.3%. The effect of intra-articular injections of glucocorticoids was higher in RA than in OA: pain dynamics after 3 months $-4.0 [-2.0; -6.0]$ and $-2.0 [-1.0; -5.0]$ respectively ($p = 0.003$). In OA, the effect of intra-articular injections of glucocorticoids and of hyaluronic acid did not differ: the dynamics of pain after 3 months was $-2.0 [-1.0; -5.0]$ and $-3.0 [-1.0; -5.0]$ respectively ($p = 0.869$). No serious adverse reactions were noted at intra-articular injections of glucocorticoids.

Conclusions. Intra-articular injections of glucocorticoids are an effective and fairly safe method of short-term treatment of synovitis in rheumatic diseases.

Key words: intra-articular injections, glucocorticoids, hyaluronic acid, knee joint, rheumatic diseases

For citation: Karateev AE, Nesterenko VA, Bialik VE, Zelenov VA, Shkireeva SYu, Kuznetsov VD. Evaluation of the effectiveness of intra-articular injections of glucocorticoids in knee synovitis in patients with rheumatic diseases in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(1):112–117 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-112-117

Внутрисуставные инъекции (ВСИ) глюкокортикоидов (ГК) — популярный метод симптоматической терапии ревматических заболеваний (РЗ), направленный на подавление локального воспаления (синовита) и уменьшение боли, связанной с поражением суставов [1]. ВСИ ГК широко используются при остеоартрите (ОА) коленного сустава (КС) и входят в число методик, показанных для лечения этого заболевания в соответствии с рекомендациями Ассоциации ревматологов России, Международного общества по изучению ОА (OARSI, Osteoarthritis Research Society International), Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) и других врачебных сообществ [2–4]. Согласно результатам недавно опубликованного метаанализа, проведенного А. Najm и соавт. [5], включавшего данные 15 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) при ОА КС, эффективность ВСИ ГК в первые 6 недель после манипуляции превосходила действие ВСИ препаратов гиалуроновой кислоты (ГЛК), нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и физиотерапии. Стандартизированное различие средних (SMD) составило для ВСИ ГК в отношении снижения боли -0.61 (95%-й доверительный интервал (ДИ): -1.25 ; 0.03), в отношении уменьшения функциональных нарушений — -1.02 (95% ДИ: -2.14 ; 0.10).

ВСИ ГК занимают важное место в комплексной терапии системных РЗ, таких как ревматоидный артрит (РА) и спондилоартриты (СПА), особенно при поражении крупных суставов. Применение ВСИ ГК позволяет улучшить результаты лечения базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и уменьшить необходимость в системном использовании ГК. Данный вид терапии обеспечивает длительное (>6 месяцев) подавление артрита КС более чем у $>80\%$ пациентов с ювенильным хроническим артритом и существенное улучшение состояния на протяжении ≥ 8 недель при артрите КС у взрослых пациентов с РА [6]. Число пациентов с РА, у которых отмечается уменьшение боли $\geq 50\%$ после однократной ВСИ ГК в коленный сустав, в зависимости от используемого препарата (метилпреднизолон, триамцинолон, бетаметазон) составляет от 50% до 90% [7].

Важным преимуществом ВСИ ГК является относительная простота методики и низкий риск нежелательных реакций (НР) [8]. Для российских ревматологов и травматологов-ортопедов, как и для врачей всего мира, активное применение ВСИ ГК было и остается неотъемлемой частью ведения больных РЗ. Однако в нашей стране было проведено лишь небольшое количество исследований, в которых оценивались эффективность и безопасность этого терапевтического метода [9, 10]. Почти нет работ, в которых определяются результаты применения ВСИ ГК в реальной клинической практике. Поэтому было решено провести собственное исследование по данной проблеме.

Цель исследования — оценить результаты применения внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов при ревматических заболеваниях в реальной клинической практике.

Материал и методы

Исследование носило наблюдательный неинтервенционный характер. За период с сентября 2020 г. по февраль 2021 г. (6 месяцев) мы провели оценку эффективности

однократной ВСИ ГК при поражении КС у больных РЗ, проходивших амбулаторное лечение в клинике ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой.

Решение о проведении ВСИ принималось лечащими врачами в соответствии с особенностями клинического случая и имеющимися рекомендациями по терапии конкретного РЗ. Исследуемую группу составили 290 пациентов (69,0% женщин; средний возраст — $55,6 \pm 12,6$ года) с диагнозами РА (63,4%), ОА (33,4%) и СПА (3,2%). Группу контроля для оценки эффективности ВСИ ГК при ОА составили 112 пациентов с ОА КС (71,4% женщин; средний возраст — $59,3 \pm 14,6$ года), которым в тот же период времени был проведен курс ВСИ различных препаратов ГЛК.

Определялась динамика боли при движении, боли в покое и нарушения функции КС по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) от 0 до 10 (где «0» — отсутствие боли или функциональных нарушений, «10» — максимально выраженная боль или функциональная недостаточность) через 2 недели, 1 и 3 месяца после проведения ВСИ. Оценивались число пациентов с хорошим ответом на лечение (снижением интенсивности боли до уровня <4 по ЧРШ), число пациентов с полным или практически полным купированием боли (снижением уровня боли до ≤ 1 по ЧРШ), а также потребность в приеме НПВП исходно и через 3 месяца после лечения. Данные о результатах лечения были получены с помощью телефонного опроса, о проведении которого в указанные сроки все пациенты были предупреждены заранее, при проведении ВСИ в клинике ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой.

Для статистической обработки полученных данных была использована программа SPSS Statistics 17.0 (IBM Corp., США). Количественные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), при отсутствии нормального распределения данных — в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [25-й; 75-й перцентили], качественные данные — в виде процентного отношения. При сравнении показателей в динамике был использован однофакторный дисперсионный анализ (One Way ANOVA) и метод множественных сравнений Шеффе. При попарном сравнении количественных значений применялся тест Уилкоксона (χ^2) для связанных выборок, для сравнения качественных параметров применяли критерий χ^2 Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Настоящее исследование, входившее в научную тему «Контроль боли при ревматических заболеваниях: консервативная терапия и хирургические методы коррекции», было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (протокол № 32 от 20.12.2018). Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

После ВСИ ГК у большинства пациентов отмечалось быстрое и существенное уменьшение боли и положительная динамика функционального статуса. Уменьшение боли при движении и выраженности функциональных нарушений было максимальным в первые 2 недели — в среднем на 83,3% и 60,0% соответственно. В последующем, через 1 и 3 мес., эти симптомы несколько усилились. Выраженность боли в покое существенно снизилась ко 2-й неделе наблюдения (на 66,7%) и оставалась

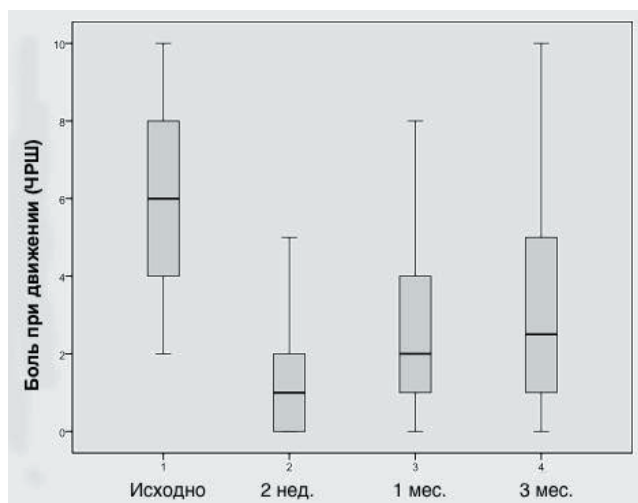


Рис. 1. Динамика боли при движении (по ЧРШ)

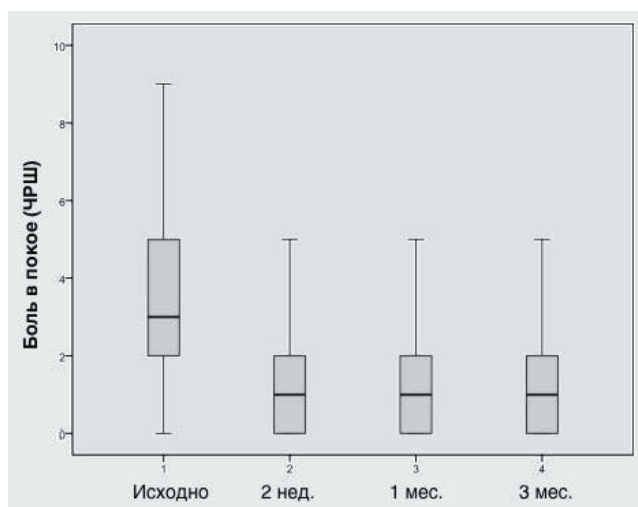


Рис. 2. Динамика боли в покое (по ЧРШ)

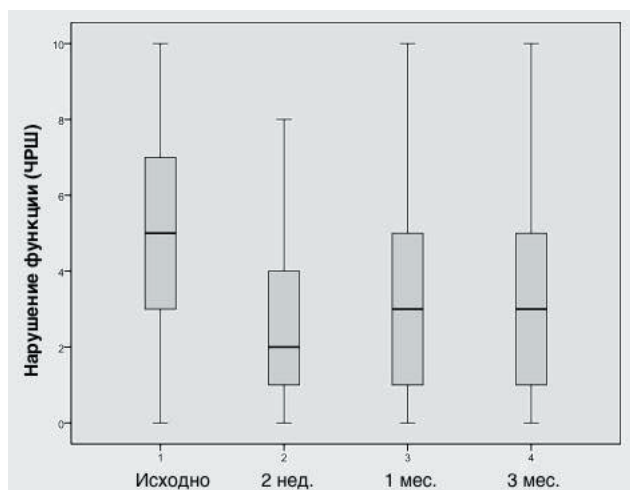


Рис. 3. Динамика функциональных нарушений (по ЧРШ)

на этом уровне через 1 и 3 мес. Динамика боли при движении, в покое и функциональных нарушений была статистически значимой ($p < 0,001$) (рис. 1–3). Число пациентов, у которых отмечался низкий уровень боли при движении через 2 нед. после ВСИ ГК, составило более 75,0%, число пациентов с полным купированием боли — 40,0% (рис. 4).

После ВСИ ГК существенно снизилась потребность в НПВП: если изначально их использовали 76,5% пациентов, то через 3 мес. — 41,7% ($p < 0,001$).

Боль при движении через 3 мес. после локальной терапии у пациентов с РА снижалась в большей степени, чем при ОА: в среднем на $4,03 \pm 2,83$ и $3,01 \pm 2,49$ по ЧРШ соответственно ($p = 0,003$).

После ВСИ ГЛК у 112 больных ОА также отмечалось быстрое и значительное улучшение. Так, медианы интенсивности боли при движении изначально, через 2 недели, 1 и 3 месяца составили соответственно 5,0 [4,0; 6,0], 1,0 [0; 3,0], 2,0 [0; 5,0] и 2,0 [1,0; 4,0] ($p < 0,001$); медианы интенсивности боли в покое — 2,0 [1,0; 3,375], 1,0 [0; 3,0], 1,0 [0; 2,0] и 1,0 [0; 2,0] ($p < 0,05$); медианы оценки функциональных нарушений — 3,0 [1,0; 5,0], 1,0 [0; 3,0], 2,0 [0; 4,0] и 2,0 [0,25; 3,0] ($p < 0,05$).

Динамика боли при движении у пациентов с ОА, получавших ВСИ ГК или ВСИ ГЛК, через 3 месяца после манипуляции не различалась ($p = 0,869$) (рис. 5).

Никто из пациентов не сообщил о серьезных НР, возникших после введения ГК или ГЛК.

Обсуждение

Согласно полученным данным, ВСИ ГК эффективно снижали выраженность боли в КС, причем на достаточно длительный срок. Хотя эффект был максимальным в первые 2 недели после инъекции, тем не менее существенное снижение интенсивности боли при движении и в покое, а также положительная динамика функционального статуса отмечались у большинства пациентов и через 3 месяца после лечения. В этот период отсутствие значимого улучшения — сохранение умеренной или выраженной боли (≥ 4 по ЧРШ) — было зафиксировано лишь у 36,2% пациентов.

С другой стороны, полное или почти полное прекращение боли отмечалось лишь у 40% через 2 недели после ВСИ ГК и менее чем у трети пациентов к 3-му месяцу наблюдения.

Относительно кратковременный эффект ВСИ ГК относится к числу главных «минусов» этого терапевтического метода. Этот факт демонстрирует метаанализ Cochrane, включавший данные 27 РКИ ($n = 1767$). Если через 1–2 недели и 4–6 недель после ВСИ ГК SMD составляло $-0,48$ (95% ДИ: $-0,70$; $-0,2$) и $-0,41$ (95% ДИ: $-0,61$; $-0,21$), что соответствовало умеренному уменьшению боли, то через 13 недель результат был слабым — SMD составило $-0,22$ (95% ДИ: $-0,44$; $0,00$), а через 26 недель практически отсутствовал: SMD составило $-0,07$ (95% ДИ: $-0,25$; $0,11$) [11].

Следует отметить, что при ВСИ ГК у больных системными РЗ эффект может сохраняться дольше. Так, по данным А. Kumar и соавт. [12], ВСИ ГК в коленный сустав при РА и СпА ($n = 100$) обеспечили снижение боли в среднем на 4 пункта по ЧРШ через 24 недели после введения препарата; средний срок наступления рецидива артрита составил 20 месяцев. М. Najjalilo и соавт. [13], оценившие результаты ВСИ дексаметазона и триамцинолона у 70 больных РА, показали низкую частоту рецидивов артрита при наблюдении до 6 месяцев — всего 6,7% и 9,4% соответственно.

Конечно, оценивая эффективность ВСИ ГК при РА, следует учитывать, что все пациенты с этим заболеванием получали БПВП, многие — системные ГК. Поэтому хороший результат терапии здесь может определяться

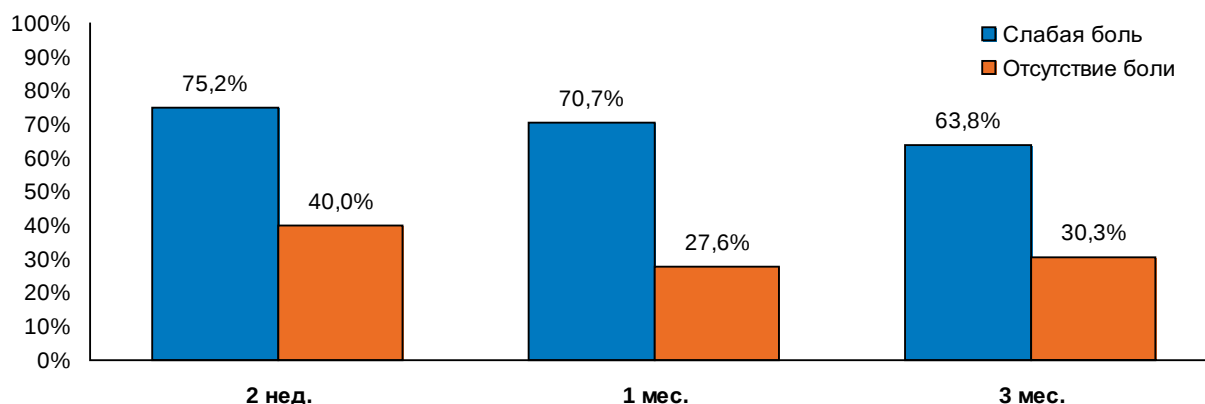


Рис. 4. Число пациентов с выраженностью боли <4 по ЧРШ (слабая или отсутствует) и ≤1 по ЧРШ (практически полное или полное отсутствие) после ВСИ ГК

комплексным лечением. С другой стороны, по данным исследования J. Koh и соавт. [14], применение ВСИ ГК у пациентов с РА, получавших БПВП ($n=126$), позволяет добиться низкой активности заболевания более быстро в сравнении с пациентами, получавшими только БПВП ($n=107$).

Вероятно, наилучшим доказательством значения ВСИ ГК при РА являются данные, полученные в ходе исследования CIMESTRA. Согласно его плану, пациенты с ранним РА в течение 2 лет получали активное лечение, включавшее метотрексат и/или циклоспорин А, а также ВСИ ГК во все суставы, где отмечались признаки синовита (до 4 инъекций за один раз). Результаты терапии были оценены по окончании 2-летнего наблюдения у 160 больных. За этот период было проведено 1373 ВСИ ГК в проксимальные межфаланговые, плюсне- и пястно-фаланговые, лучезапястные, голеностопные, локтевые, плечевые и коленные суставы, причем у 531 и 262 пациентов потребовалось соответственно второе и третье введение ГК. Хороший ответ по DAS28 был получен более чем у половины пациентов – у 50,0%, 58,1% и 61,7% через 2, 4 и 6 недель после ВСИ соответственно. Эффект после введения (т.е. отсутствие обострения артрита) сохранялся у 62,3% и 55,5% больных после 1 и 2 лет наблюдения соответственно. Наилучшие результаты отмечались при ВСИ ГК в мелкие суставы кистей: через 2 года эффект сохранялся в 73,7% случаев. При этом было отмечено, что если первое введение ГК приводило к купированию артрита, то обострение не возникало у большинства пациентов – 56,3%. Если же для его купирования требовались 2 и 3 последовательные инъекции, то результат оказывался заметно хуже, т.к. обострение не возникало лишь у 43,3% и 31,3% больных соответственно [15].

Согласно полученным нами данным, эффективность ВСИ ГК при ОА в течение 3 месяцев наблюдения не уступала действию ВСИ ГлК. Это важный факт, указывающий на целесообразность применения ВСИ ГК как средства первой линии для локальной терапии ОА – учитывая низкую стоимость (в сравнении с препаратами ГлК) и удобство применения (однократное введение) этого метода. Полученные нами данные хорошо согласуются с многочисленными сравнениями лечебного потенциала ВСИ ГК и ВСИ ГлК, которые демонстрируют однозначное преимущество препаратов ГлК спустя 6 и более месяцев после проведенного курса [5, 16].

Важным результатом настоящей работы стало подтверждение относительной безопасности ВСИ ГК:

участники исследования не отметили появления серьезных НР. Эти данные подтверждаются результатами многочисленных РКИ, наблюдательных исследований и соответствующих метаанализов [8]. Хотя в медицинской литературе присутствуют описания серьезных осложнений после ВСИ ГК, включая угрожающие здоровью и жизни, такие как разрыв сухожилий и гнойный артрит [17–19], эти НР при методически правильном проведении данной манипуляции возникают крайне редко. Так, по данным приведенного выше метаанализа Cochrane, частота НР при использовании ВСИ ГК при ОА была низкой (ниже, чем на фоне применения препаратов сравнения): относительный риск (ОР) составил 0,89 (95% ДИ: 0,64; 1,23), в т.ч. для частоты серьезных НР ОР=0,63 (95% ДИ: 0,15; 2,67) [11]. В недавно опубликованной работе S. Petersen и соавт. [20] представили статистику осложнений после 114118 ВСИ ГК (2006–2013 гг.) в Дании. Септический артрит был зарегистрирован лишь в 11 (0,08%) случаях.

Большой интерес представляет специальный обзор S. Ayub и соавт. [21], посвященный эффективности и безопасности множественных ВСИ ГК. По данным 14 РКИ и двух наблюдательных исследований, частота НР при использовании данного метода лечения была низкой, преобладали минимальные локальные изменения, причем их частота не отличалась от таковой при использовании плацебо. Однако одно РКИ показало, что регулярные ВСИ ГК каждые 3 месяца в течение 2 лет приводили к более быстрой деструкции суставного хряща в сравнении с инъекциями плацебо (физиологический раствор).

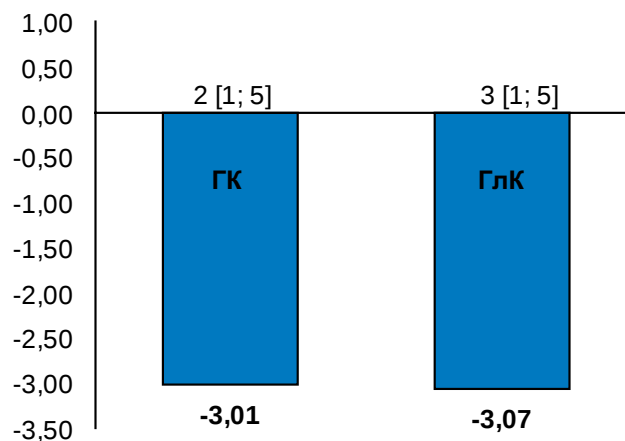


Рис. 5. Сравнение динамики боли через 3 месяца у пациентов с ОА, получавших ВСИ ГК ($n=97$) и ВСИ ГлК ($n=112$), по ЧРШ

По данным МРТ, снижение толщины хряща в группах ГК и плацебо составило 0,21 мм и 0,10 мм ($p < 0,05$) [21]. Еще одно когортное исследование продемонстрировало более выраженные сужение суставной щели ($OR = 3,02$ (95% ДИ: 2,25; 4,05)) и повышение риска эндопротезирования ($OR = 2,54$ (95% ДИ: 1,81; 3,57)) на фоне множественных ВСИ ГК [21]. Но обе последние работы посвящены риску осложнений именно при регулярных повторных введениях ГК — т. е. той практике, которая в настоящее время считается однозначно неправильной и которой настоятельно рекомендуется избегать.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод о том, что ВСИ ГК являются эффективным и достаточно безопасным методом терапии РЗ, направленным на кратковременное уменьшение симптомов, связанных с синовитом КС. Конечно, наше исследование следует рассматривать с серьезными ограничениями, которые связаны с его открытым наблюдательным характером, небольшой исследуемой группой, а также отсутствием пассивного контроля. Требуется дальнейшие работы

в этом направлении, которые позволят получить более веские данные о терапевтической ценности ВСИ ГК.

Прозрачность исследования

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

Настоящее исследование входило в план научно-исследовательской работы ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в рамках научной темы «Контроль боли при ревматических заболеваниях: консервативная терапия и хирургические методы коррекции» (регистрационный номер НИОКР № АААА-А19–119021190146–9). 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

- Rodriguez-García SC, Castellanos-Moreira R, Uson J, Naredo E, O'Neill TW, Doherty M, et al. Efficacy and safety of intra-articular therapies in rheumatic and musculoskeletal diseases: An overview of systematic reviews. *RMD Open*. 2021;7(2):e001658. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001658
- Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (In Russ.)].
- Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, et al. OARSIS guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578–1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011
- Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(2):220–233. doi: 10.1002/art.41142
- Najm A, Alunno A, Gwinnutt JM, Weill C, Berenbaum F. Efficacy of intra-articular corticosteroid injections in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Joint Bone Spine*. 2021;88(4):105198. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105198
- Cheng OT, Souzdamitski D, Vrooman B, Cheng J. Evidence-based knee injections for the management of arthritis. *Pain Med*. 2012;13(6):740–753. doi: 10.1111/j.1526-4637.2012.01394.x
- Garg N, Perry L, Deodhar A. Intra-articular and soft tissue injections, a systematic review of relative efficacy of various corticosteroids. *Clin Rheumatol*. 2014;33(12):1695–1706. doi: 10.1007/s10067-014-2572-8
- Nguyen C, Rannou F. The safety of intra-articular injections for the treatment of knee osteoarthritis: A critical narrative review. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(8):897–902. doi: 10.1080/14740338.2017.1344211
- Глазунов АВ, Жилиев ЕВ, Загребнева АИ, Альхименко ТБ. Внутрисуставные и околоуставные инъекции триамсинолона ацетонида и местного анестетика при гонартрозе (контролируемое исследование). *Научно-практическая ревматология*. 2009;47(1):36–42. [Glazunov AV, Zhilyaev EV, Zagrebneva AI, Alkhimenko TB. Intra-articular and periarticular injections of triamcinolone acetonide and local anesthetic in gonarthrosis (controlled study). *Nauchno-Prakticheskaya*
- Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(1):36–42. (In Russ.)].
- Сакс ЛА, Юдин ВА, Швецов ВВ, Трифонова НП. Краткосрочная локальная инъекционная терапия остеоартроза суставов и периартикулярных тканей глюкокортикоидами. *Московский хирургический журнал*. 2011;3(19):31–35. [Saks LA, Yudin VA, Shvetsov VV, Trifonova NP. Short-term local injection therapy of osteoarthritis of joints and periarticular tissues with glucocorticoids. *Moscow Surgical Journal*. 2011;3(19):31–35 (In Russ.)].
- Jüni P, Hari R, Rutjes AW, Fischer R, Silleto MG, Reichenbach S, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(10):CD005328. doi: 10.1002/14651858.CD005328.pub3
- Kumar A, Dhir V, Sharma S, Sharma A, Singh S. Efficacy of methylprednisolone acetate versus triamcinolone hexacetonide intra-articular knee injection in patients with chronic inflammatory arthritis: A 24-week randomized controlled trial. *Clin Ther*. 2017;39(1):150–158. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.11.023
- Hajjalilo M, Ghorbanhaghjo A, Valaee L, Kolahi S, Rashtchizadeh N, Amirkhiz MB, et al. A double-blind randomized comparative study of triamcinolone hexacetonide and dexamethasone intra-articular injection for the treatment of knee joint arthritis in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(12):2887–2891. doi: 10.1007/s10067-016-3397-4
- Koh JH, Lee H, Lee SG. Predictors of joint damage in patients with rheumatoid arthritis: Focus on short- and long-term effects of intra-articular glucocorticoid injections. *Korean J Intern Med*. 2021;36(6):1515–1526. doi: 10.3904/kjim.2020.189
- Hetland ML, Østergaard M, Ejbjerg B, Jacobsen S, Stengaard-Pedersen K, Junker P, et al.; CIMESTRA study group. Short- and long-term efficacy of intra-articular injections with betamethasone as part of a treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis: impact of joint area, repeated injections, MRI findings, anti-CCP, IgM-RF and CRP. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):851–856. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200632
- Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, Vaysbrot EE, Wong JB, McAlindon TE. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: A systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):46–54. doi: 10.7326/M14-1231
- Pal B, Morris J. Perceived risks of joint infection following intra-articular corticosteroid injections: a survey of rheumatologists. *Clin Rheumatol*. 1999;18(3):264–265. doi: 10.1007/s100670050098

18. Shemesh S, Heller S, Salai M, Velkes S. Septic arthritis of the knee following intraarticular injections in elderly patients: Report of six patients. *Isr Med Assoc J*. 2011;13(12):757-760.
19. Blanco I, Krähenbühl S, Schlienger RG. Corticosteroid-associated tendinopathies: An analysis of the published literature and spontaneous pharmacovigilance data. *Drug Saf*. 2005;28(7):633-643. doi: 10.2165/00002018-200528070-00005
20. Petersen SK, Hansen I, Andreassen RA. Low frequency of septic arthritis after arthrocentesis and intra-articular glucocorticoid injection. *Scand J Rheumatol*. 2019;48(5):393-397. doi: 10.1080/03009742.2019.1584329
21. Ayub S, Kaur J, Hui M, Espahbodi S, Hall M, Doherty M, et al. Efficacy and safety of multiple intra-articular corticosteroid injections for osteoarthritis — A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(4):1629-1639. doi: 10.1093/rheumatology/keaa808

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

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

Бялик В.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3745-0924>

Зеленов В.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7064-5301>

Шкиреева С.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7778-4427>

Кузнецов В.Д. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8657-4539>

¹ФГБОУ ВО «Тулский государственный университет»

300012, Российская Федерация, Тула, просп. Ленина, 92

²ГУЗ «Тулский областной клинический кожно-венерологический диспансер»

300053, Российская Федерация, Тула, 1-й пр-д Марины Расковой, 1а

³ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения»

Минздрава России 127254, Российская Федерация, Москва, ул. Добролюбова, 11

⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

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

¹Tula State University 300012, Russian Federation, Tula, Lenina avenue, 92

²Tula Regional Clinical Dermatovenereologic Dispensary 300053, Russian Federation, Tula, Mariny Raskovoy 1-y road, 1A

³Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of the Ministry of Health of the Russian Federation 127254, Russian Federation, Moscow, Dobrolyubova str., 11

⁴V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Сороцкая Валентина Николаевна, svnreum1@rambler.ru

Contacts: Valentina Sorotskaya, svnreum1@rambler.ru

Поступила 18.11.2021

Принята 21.12.2021

Гематидроз – литературный обзор, клиническое наблюдение

В.Н. Сороцкая¹, А.О. Плахова¹, Э.В. Натарева², Н.С. Руднева², Д.Ш. Вайсман³, Р.М. Балабанова⁴

Гематидроз – редкое заболевание. В литературе описаны единичные случаи, что не дает возможности изучить этиологию, патогенез болезни. Наиболее убедительными являются предположения о роли эмоционального стресса в клинических проявлениях болезни. Представлено собственное двухлетнее наблюдение за девочкой, у которой периодически возникали кровотечения из носа и слухового прохода.

Ключевые слова: гематидроз, гематогидроз, кровавый пот, поражение стенок сосудов, расстройства потоотделения, клиническое наблюдение

Для цитирования: Сороцкая ВН, Плахова АО, Натарева ЭВ, Руднева НС, Вайсман ДШ, Балабанова РМ.

Гематидроз – литературный обзор, клиническое наблюдение. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):118–122.

HEMATIDROSIS – REVIEW OF LITERATURE, CLINICAL OBSERVATION

Valentina N. Sorotskaya¹, Anzhela O. Plakhova¹, Ella V. Natarova², Natalia S. Rudneva², David S. Vaisman³, Rimma M. Balabanova⁴

Hematidrosis is a rare disease. Isolated cases are described in the literature, which makes it impossible to study the etiology and pathogenesis of the disease. The most convincing are the assumptions about the role of emotional stress in the clinical manifestations of the disease. The author presents his own 2-year observation of a girl who periodically had bleeding from the nose and ear canal.

Key words: hematidrosis, hematomidrosis, bloody sweat, lesions vessel walls, disorders of perspiration, clinical observation

For citation: Sorotskaya VN, Plakhova AO, Natarova EV, Rudneva NS, Vaisman DS, Balabanova RM.

Hematidrosis – review of literature, clinical observation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(1):118–122 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-118-122

Гематидроз (гематогидроз) – «библейский» кровавый пот – редко встречающееся заболевание неизвестной этиологии и патогенеза. Чаще возникает при сильном психологическом напряжении, страхе, дисэнцефальных расстройствах [1, 2]. Подробная характеристика заболевания представлена в монографиях Г. Р. Табеевой [3] и А. М. Вейна [4].

Расстройство потоотделения в виде гипергидроза может возникать для адекватной терморегуляции организма в ответ на изменение температуры окружающей среды или при физической нагрузке на всей поверхности тела.

Гипергидрозы, к которым относят гематидроз, подразделяют на генерализованные и локальные. Среди генерализованных гипергидрозов выделяют:

а) эссенциальный;

б) наследственный: синдром Райли – Дея (семейная дизавтономия), синдром Бука, синдром Гамсторп – Вольфарта;

в) приобретенный при ожирении, гипертиреозе, акромегалии, феохромоцитоме, алкоголизме, хронической инфекции (туберкулез, бруцеллез, малярия), неврозах, нейрогенной тетании, лекарственных реакциях на антихолинэстеразные средства.

Чаще всего гематидроз проявляется как локальный гипергидроз, к которому относятся и другие болезни:

а) лицевой (аурикулотемпоральный синдром Люси Фрей, синдром барабанной струны,

синдромии, красный гранулез носа, синий губчатый невус) или

б) ладонный и стопный (синдром Брюнауэра, пахионихия, патология периферических вен, полиневропатии, эритромелалгия, акроасфиксия Кассирера).

Также выделяют аксиллярный наследственный гипергидроз [3].

Расстройства потоотделения могут быть и противоположного характера – в виде, гипогидроза. Как правило, они вторичны при различных заболеваниях: сахарном диабете, гипотиреозе, синдроме Шегрена, наследственных заболеваниях (синдром Гилфорда – Тендла, синдром Негели, синдром Христа – Сименса – Турена), возрастном гипогидрозе у пожилых, ихтиозе, лекарственном гипогидрозе при длительном применении ганглиоблокаторов, а также как проявление периферического вегетативного нарушения [5].

Гематидроз относится к психогенному типу гипергидроза, возникающему в различных областях тела.

Редкая и труднообъяснимая болезнь всегда вызывает повышенный интерес, чем объясняется большое число публикаций по «кровавому поту» и/или «кровавым слезам», начиная с древних времен. Одним из первых случаев кровавого пота считают его появление у Иисуса Христа в ночь перед распятием, которое описано в Евангелии от Луки,

относящемся к I веку н.э. [6]. Однако в публикации M. Stolberg представлены данные, свидетельствующие о том, что ещё в III веке до н.э. в трактатах Аристотеля имеются два упоминания о поте, который выглядел как кровь либо был кровью [7].

В трудах другого философа — Теофраста, преемника Аристотеля, — имелось предположение о реальности возникновения такого феномена [8].

Многие труды Галена посвящены крови, потоотделению и их связи с дыханием (II век н.э.) [9]. Это положение было популяризировано врачом Р. Мидом (1749). В его работе о кровавом поте Христа написано: «иногда случается, что поры настолько сильно расширяются обильным и пылким духом, что даже кровь течет из них и представляет собой кровавый пот» [10]. Таким образом, авторы связывали это состояние с «духом», «душой», по современным представлениям — с психоэмоциональным состоянием человека.

В более поздний период (XIV–XVIII вв.) в публикациях врачей упоминалось о «кровавом поте», но крайне мало данных о конкретных случаях с достоверным описанием [11].

В большинстве работ основной целью было приращение научных знаний для оценки правдоподобия и естественности проявления «кровавого пота», в том числе в сравнении с проявлением данного феномена в последние часы жизни Христа либо с попытками доказательства подлинности одной из священных реликвий церкви — «Покрова Вероники» — куска ткани на котором, как говорят, есть изображение Иисуса Христа, т.к. этой тканью вытирали лицо Христа на пути к распятию, и на ней благодаря кровавому поту сохранился отпечаток его черт.

Несмотря на религиозный подтекст работ, в них появляются первые свидетельства очевидцев гематидроза, которые мы сейчас называем «историями болезни» [12]. Так, врач G. Sporlin в 1627 г. сообщил о 12-летнем мальчике, у которого на фоне высокой температуры потекла кровь через рубашку [13].

Врач Папы Римского Паоло Заккия в 1628 г. описал молодого бельгийца, у которого накануне осуществления ему смертного приговора на фоне сильного эмоционального возбуждения появились следы кровавого пота [14].

Подобные явления у заключенных описаны и другими авторами. Кроме того, описан кровавый пот на фоне заболевания цингой [15].

Выражения «*sudor cruentus*» и «*sudor sanguineus*» уже встречаются в медицинских публикациях XVIII–XIX вв. Согласно Оксфордскому словарю, различные варианты написания *h [a]emat [oh]idrosis*, происходящие от греческого языка, как и менее используемый термин «*ephidrosis cruenta*» (с латинского — эфидроз кровавый), появились в середине XIX века.

Следует отметить, что данная патология более характерна для женщин. Поэтому некоторые авторы XIX века считали причиной кожного кровотечения заместительную или опосредованную менструацию (викарная менструация). Другие во главу причин возникновения кровотечения ставили психогенные факторы и настаивали на том, что гематидроз является продуктом истерии [16].

В конце XX века была сделана попытка выяснить состояния, которые могут быть связаны с гематидрозом.

С этой целью J. E. Holoubek и A. B. Holoubek [18] провели работы по изучению трактатов J. H. Pooley [19]. Однако в наличии у них оказались краткие описания, нередко в виде трактовки из «вторых рук», что снижало их ценность, т.к. они не давали данных о возможных коагулопатиях или патологии кожных покровов. Они выделили следующие состояния, которые удалось связать с гематидрозом:

- системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка);
- косвенные менструации;
- физические нагрузки;
- психологический стресс (повторяющийся или уникальный);
- религиозная стигматика и идиопатия.

В одном из последних аналитических обзоров, касающихся гематидроза, приводится описание в литературных источниках за период с 2004 по 2017 г. 28 случаев, наблюдаемых на всех частях света, кроме Северной Америки. Большую часть из них составляли женщины (24) и только 4 — мужчины. Средний возраст женщин — 14,1 года, мужчин — 26,5 лет. Многие из исследуемых были сфотографированы. Включенные в анализ характеризовались кратковременным повторяющимся кровавым потом при нормальном кожном покрове. Наиболее частыми зонами проявления были кожа головы, лоб, лицо, глаза и уши. Реже кровавый пот проступал на туловище и конечностях, иногда сопровождаясь болью или покалыванием. У части анализируемых были сопутствующие заболевания — гипертония или головная боль. Проведенное тестирование подтвердило наличие крови и исключило нарушение свертываемости крови. Только в двух случаях выявлена коагулопатия (в одном случаев — нарушение свертываемости из-за тромбocитарного фактора, во втором — дефицит витаминов). У 13 человек сделана биопсия кожи, которая не выявила патологии или показала неспецифические изменения с клетками крови в потовых протоках. По меньшей мере 15 (54%) человек перенесли серьезный психологический стресс, либо имели психические заболевания, проявляющиеся депрессией или тревогой, либо находились в состоянии посттравматической обстановки после непосредственного свидетельства насильственных действий. Большинство из них имели одно или несколько проявлений гематидроза, зафиксированные разными медицинскими исследователями, что исключает фиктивность описываемых проявлений. Васкулит был заподозрен в качестве основной причины в 2 случаях, но не был подтвержден морфологически. Чаше всего примеры указывали на психосоматические истоки душевных страданий, на повышенную эмоциональность и вспыльчивость [20].

На сайте «Кровь и её анализы» [22] изложена история жительницы Доминиканской Республики Д. Седенью (1994 г.р.), которая с детства плачет кровавыми слезами. Заболевание принесло девушке много душевных страданий, сделав ее изгоем в обществе сверстников. Она была вынуждена оставить школу. Постоянное любопытство посторонних людей вызывало нервное напряжение и стресс, в результате которого она была доведена до суицидального состояния. Медикам удалось ее спасти, после определенных исследований ей поставили правильный диагноз, и была начата современная терапия антидепрессантами, что постепенно способствовало нормализации её состояния.

О необычном заболевании опубликован материал в журнале «Canadian Medical Association Journal» [23]. Это история болезни 25-летней итальянки, которая в течение 7 лет потеет кровью без повреждения кожных покровов. Кровь начинает выделяться через кожу, чаще всего во сне или во время физических упражнений. Лицо и ладони женщины кровоточат в течение 1–3 минут. Усиливает кровотечение стресс. Врачи диагностировали гематидроз. Проведено лечение гипотензивными препаратами, антидепрессантами, что способствовало сокращению кровотечений.

В период с XVII до конца XX в. описано 76 случаев гематидроза. Симптоматика гематидроза в данных примерах крайне скудна, а сам гематидроз рассматривается скорее не как болезнь, а как клиническое явление неустановленной причины.

С 2000 по 2017 г. представлено еще около 30 случаев с более глубоким изложением картины заболевания [17, 20].

Анализ последних данных позволил выявить некоторые закономерности, одна из которых — наиболее частое проявление гематидроза в детском возрасте [24]. Случаи гематидроза встречались практически на всех материках, при этом наиболее часто в Индии [25, 26]. К настоящему времени нет данных о первопрочине описываемого в нашем обзоре кровотечения. Несмотря на внешний вид жидкости, похожей на пот, гипотеза о том, что кровь проходит через эккринные протоки при наличии аномальных сужений и расширений перигландулярных сосудов, не доказана. Кровотечение, как сообщается в исследованиях, также происходит через участки без потовых желез или через фолликулы. Некоторые исследователи придерживаются позиции, что повышенное давление в кровеносных сосудах приводит к прохождению клеток крови через протоки потовых желез. Другие полагают, что данное явление возникает, как правило, в связи с переживанием внезапного страха или стресса. В ответ организм инициирует выброс определенных гормонов, которые делают человека alertным, что может также способствовать возникновению разрывов мелких кровеносных сосудов, приводящих к кровотечению. В ряде случаев описываемое состояние связывают с нарушениями процессов свертывания крови.

Ввиду недостаточной изученности как этиологического фактора, так и патогенетических механизмов развития гематидроза лечебные мероприятия до настоящего

времени не разработаны. Однако с учетом представленного выше утверждения о существовании провоцирующего психологического этиофактора в данном случае могут быть уместны мероприятия по коррективке психоэмоционального состояния пациента.

Практически не обоснован широкий спектр проводимых обследований, в том числе клинический анализ крови, биопсия пораженного участка для проверки на наличие аномальных клеток, тестирование на различные инфекции.

И напротив, показано психологическое и неврологическое тестирование, включая сканирование мозга, т. к. в большей части представленных исследований показано, что устранение непосредственной причины физического или эмоционального стресса приводит к остановке либо к снижению частоты, а также объемов кровотечения.

Кроме того, некоторые исследования показывают, что β -блокаторы — группа препаратов, которые снижают высокое кровяное давление, — также могут замедлить и даже остановить кровотечение при гематидрозе [23] и показали свою эффективность. В некоторых случаях с переменными результатами также использовались анксиолитики и антидепрессанты [20, 21, 25]. Все методы лечения являются экспериментальными, поскольку количество людей с гематидрозом слишком мало для того, чтобы доказать эффективность какого-либо одного метода лечения.

Говоря о побочных эффектах гематидроза, можно сказать, что серьезных явлений, не совместимых с жизнью, в литературе не описано. Некоторые пациенты испытывают симптомы обезвоживания, тревогу. Врачи могут давать дополнительные лекарства для лечения этих симптомов. Основной проблемой для больных являются внешние проявления заболевания, которые приносят им серьезный дискомфорт и неудобства при адаптации в социуме, поэтому грамотная психологическая консультация может помочь человеку с гематидрозом, который страдает депрессией и тревогой [22]. Большое число авторов подчеркивали огромную важность развития уверенности пациентов и разрешения их внутренних страхов.

Мы представляем собственные данные о пациентке с гематидрозом, которая находится под нашим наблюдением с 2019 г.

В ГУЗ «Тулская детская областная клиническая больница» находилась девочка в возрасте 10 лет



Рис. 1. Девочка (10 лет) с проявлением гематидроза: **а** — внешний вид пациентки; **б** — носовые кровотечения; **в** — кровотечения из слуховых проходов

с жалобами на рецидивирующие носовые кровотечения, кровотечения из слуховых проходов, интенсивные головные боли, «шум в ушах» (рис. 1).

Впервые носовое кровотечение возникло у девочки в конце января 2019 г. после дополнительного занятия по английскому языку, разрешилось самостоятельно в течение нескольких минут, но в последующем кровотечения возобновились. Отмечено снижение уровня гемоглобина до 107 г/л. В течение месяца девочка получала викасол, аскорутин, мальтофер, однако присоединились кровотечения из слухового прохода. Кровотечения повторялись до 3–4 раз в сутки. Девочка была госпитализирована.

При госпитализации: жалобы на сильные головные боли, «шум в ушах» за несколько минут до кровотечения. Проведен комплекс инструментальных и лабораторных методов исследования. При риноскопии нарушения целостности слизистой оболочки не выявлено, как и на отоскопии – повреждения барабанных перепонок. Осмотр гинеколога патологии не выявил.

При лабораторном исследовании не получено каких-либо отклонений от нормы коагулограммы, времени свертывания крови. По назначению невролога дополнительно проведены магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, дуплексное сканирование экстракраниальных отделов сосудов брахицефальной системы. Отмечено лишь незначительное снижение венозного оттока, больше справа.

Несмотря на прием этамзилата натрия, витаминов, препаратов железа, повторился эпизод кровотечения из ушных раковин. Девочка пояснила, что перед кровотечением была напугана видом и шумом аппарата МРТ.

С целью исключения возможного нанесения на кожу жидкостей различного характера был сделан мазок-отпечаток с очагов кровотечения, в котором выявлено большое количество эритроцитов.

Невролог поставил сопутствующий диагноз – «ночной энурез», дерматолог – «атопический дерматит». Заключение гематолога: заболевания крови нет. Предположительный диагноз: гематидроз. Девочка проконсультирована психологом. Его заключение: фон настроения сниженный, эмоциональные реакции чаще отрицательного полюса, признаки высокой тревожности, эмоциональной напряженности, депрессивное состояние (в недавнем прошлом пережила смерть родственника), невротические страхи, сенситивная, мнительная. Имеется напряженность в отношениях с родителями. Рекомендована

аминофенилмасляная кислота 0,25 по 1/2 таблетки 2 раза в день.

На фоне применения указанного препарата в условиях стационара кровотечения не повторялись. От дальнейшего обследования отказалась мать ребенка. После выписки из стационара у девочки «кровавый пот» в области носогубного треугольника проявлялся дважды, в области ушных раковин не повторялся. Прием ноотропных препаратов и транквилизаторов девочка прекратила по решению родителей, которые значительно снизили требования к успеваемости девочки и существенно сократили количество дополнительных занятий.

Пациентка в течение 2 лет продолжает наблюдаться педиатром, неврологом, дерматологом. В школе и семье была создана благоприятная обстановка, исключено психоэмоциональное перенапряжение. Внимательное и чуткое отношение к ребенку, своевременное обращение за помощью помогло избавиться от чувства тревоги и вернуться к учебному процессу. За весь период дальнейшего наблюдения до настоящего времени эпизодов спонтанных кровотечений не отмечалось, что подтверждает важность роли психоэмоционального перенапряжения в развитии гематидроза.

Подводя итоги проведенного обзора литературных источников и представленных клинических проявлений заболевания, следует отметить, что эффективные стандартизированные методики лечения до настоящего времени отсутствуют ввиду недостаточной изученности этиологии и патогенетических механизмов развития болезни по причине крайне низкой частоты её возникновения. Однако с большой долей уверенности можно сказать, что действия, направленные на улучшение психоэмоционального состояния пациентов и разрешение их внутренних страхов, благотворно сказываются на течении заболевания.

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. Гематидроз – кровавый пот, редкое заболевание. *Медицинская энциклопедия*. [Hematidrosis – bloody sweat, a rare disease. *Meditsinskaya entsiklopediya* (In Russ.)]. URL: <http://meditionary.ru/gematidroz-krovavyy-pot/> (Accessed: 3rd May 2021).
2. Гематидроз (потоотделение крови): причины и лечение. *Allhealth.pro*. 2017. [Hematidrosis (blood sweating): Causes and treatment. *Allhealth.pro*. 2017 (In Russ.)]. URL: <https://allhealth.pro/ru/%D0%B7%D0%B4%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%B2%D1%8C%D0%B5/hematidrosis/> (Accessed: 1st August 2021).
3. Табеева ГР. Расстройства потоотделения. В: Вейн АМ (ред.). *Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение*. М.: Медицинское информационное агентство; 1998:321–335. [Tabeeva GR. Sweating disorders. In: Vein AM (ed.). *Vegetative disorders. Clinic, diagnostics, treatment*. Moscow: Medical Information Agency; 1998:321–335 (In Russ.)].
4. Вейн АМ (ред.). *Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение*. М.: Медицинское информационное агентство; 2003. [Vein AM (ed.). *Vegetative disorders: Clinic, diagnostics, treatment*. Moscow: Medical Information Agency; 2003 (In Russ.)].
5. Расстройства потоотделения. *DoctorSPB.ru*. [Sweating disorders. *DoctorSPB.ru* (In Russ.)]. URL: http://doctorspb.ru/articles.php?article_id=549 (Accessed: 1st February 2021).
6. Латфуллин ИА. Краткая история медицины в контексте развития естествознания: учебно-методическое пособие. Часть 1. Казань: Изд-во Казан. ун-та; 2018. [Latfullin IA. A brief history of medicine in the context of the development of natural science. Part 1]. Kазan: Kазan University Publishing House; 2018 (In Russ.)].
7. Stolberg M. Sweat: Learned concepts and popular perceptions, 1500–1800. In: Horstmannshoff M, King H, Zittel C (eds). *Blood,*

- sweat and tears: *The changing concepts of physiology from antiquity into early modern Europe*. Leiden-Boston: Brill; 2012:503–522.
8. Debru A. La sueur des corps: Le De sudore de Théophraste face à la tradition médicale. In: Fortenbaugh WW, Wöhrle G (eds). *On the opuscula of Theophrastus*. Stuttgart (Germany): Franz Steiner Verlag; 2002:163.
 9. Петрова МС (ред.). Интеллектуальные традиции в прошлом и настоящем. Выпуск 2. Москва: Аквилон; 2014. [Petrova MS (ed.). Intellectual traditions in the past and present. Issue 2]. Moscow: Akvilon; 2014 (In Russ.)].
 10. Alsermani M, Alzahrani H, El Fakih R Hematidrosis: A fascinating phenomenon — Case study and overview of the literature. *Semin Thromb Hemost*. 2017;44(3):293–295. doi: 10.1055/s-0037-1608905
 11. Duffin J. Sweating blood: History and review. *CMAJ*. 2017;189(42):E1315–E1317. doi: 10.1503/cmaj.170756
 12. Bynum CW. Wonderful blood: Theology and practice in late medieval northern Germany and beyond. Philadelphia: University of Pennsylvania Press; 2007.
 13. Spörlin G. Letter [1627]. In Hildanus WF. *Opera quæ extant omni*. Frankfurt (Germany): Johannis Beyer; 1646.
 14. Paolo Z. Questioning medicine in seventeenth-century Rome. *Can Bull Med Hist*. 2011;28(1):149–170.
 15. Ledelius S. Observationes. In: Manget JJ. *Bibliotheca medico-practica sive rerum medicinarum thesaurus etc. Vol. 4*. Geneva: Chouet and Ritter; 1697:592.
 16. Tourette GG. Traité clinique et thérapeutique de l'hystérie d'après l'enseignement de la Salpêtrière. *Hystérie normale ou interparoxystique. Part 1*. Paris (France): Plon; 1891:438–458.
 17. Tshifularo M. Blood otorrhea: Blood stained sweaty ear discharges: Hematohidrosis; four case series 2001–2013. *Am J Otolaryngol*. 2013;35(2):271–273.
 18. Holoubek JE, Holoubek AB. Blood, sweat and fear. A classification of hematidrosis. *Journal of Medicine*. 1996;27(3–4):115–133.
 19. Pooley JH. Bloody sweat. *Popular Science Monthly*. 1885;26:357–365.
 20. Review of cases in peer-reviewed articles on hematohidrosis, 2004–2017. URL: <https://www.cmaj.ca/content/cmaj/suppl/2017/10/17/189.42.E1315.DC1/170756-medsoc-2-at.pdf> (Accessed: 3rd August 2021).
 21. Maglie R, Caproni M. A case of blood sweating: hematohidrosis syndrome. *CMAJ*. 2017;189(42):E1314. doi: 10.1503/cmaj.161298
 22. Кровь и пот: анализ. *Кровь и ее анализы*. 2019. [Blood and sweat analysis. *Blood and its analyses*. 2019 (In Russ.)]. URL: <https://loungefurniture.ru/krov-i-pot-analiz/> (Accessed: 10th September 2021).
 23. Канадские ученые занялись делом потеющей кровью итальянки. *Интерфакс*. 2017. [Canadian scientists have taken up the case of an Italian woman sweating blood. *Interfax*. 2017 (In Russ.)]. URL: <https://www.interfax.ru/world/584457> (Accessed: 15th August 2021).
 24. Hansson K, Johansson EK, Albåge M, Ballardini N. Paediatric haematohidrosis: An overview of a rare but clinically distinct condition. *Acta Paediatr*. 2019;108(6):1023–1027. doi: 10.1111/apa.14773
 25. Saugato B, Trupti S, Abhishek D, Falguni N. A curious case of sweating blood. *Indian J Dermatol*. 2013;58(6):478–480.
 26. Jayaraman AR, Kannan P, Jayanthini V. An interesting case report of hematohidrosis. *Indian J Psychol Med*. 2017;39(1):83–85. doi: 10.4103/0253-7176.198953

Сороцкая В.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3684-7310>

Плахова А.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3014-9370>

Натарова Э.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6803-5646>

Руднева Н.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0621-5518>

Вайсман Д.Ш. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3370-0965>

Балабанова Р.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1550-8213>

**18 февраля 2022 года исполняется 90 лет
со дня рождения выдающегося российского ученого-ревматолога
доктора медицинских наук, профессора
ЗЕМФИРЫ САДУЛЛАЕВНЫ АЛЕКБЕРОВОЙ**



Земфира Садуллаевна выросла в семье врачей. Ее путь в профессии начался в 1955 году, когда она с отличием окончила Дагестанский медицинский институт. Незаурядные способности, пылкий ум, стремление к глубокому проникновению в сущность болезни, умение систематизировать, обобщать факты и наблюдения послужили базой для рано проявившегося интереса Земфиры Садуллаевны к научной работе, которой она стала заниматься в клинической ординатуре и аспирантуре на кафедре терапии и профзаболеваний Первого Московского ордена Ленина медицинского института (ныне — Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)), возглавляемой академиком АМН СССР Е.М. Тареевым. В кандидатской диссертации З.С. Алекберовой «Липиды крови и влияние на них стероидной терапии при некоторых коллагеновых заболеваниях» была заложена основа для дальнейшего изучения механизмов развития раннего атеросклероза при ревматических заболеваниях, столь актуального для современной ревматологии. Проработав после окончания аспирантуры 6 лет ассистентом кафедры Дагестанского медицинского института и получив большую практику педагога и терапевта широкого профиля, Земфира Садуллаевна в 1970 году вернулась в Москву в качестве докторанта Института ревматологии АМН СССР. Под руководством академика В.А. Насоновой она занялась активной разработкой новых аспектов фундаментальной ревматологии, в первую очередь вопросом роли вирусов в этиопатогенезе системной красной волчанки, а в 1975 году успешно защитила диссертацию «Материалы о вирусной этиологии системной красной волчанки» на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Знаменателен тот факт, что З.С. Алекберова была первым докторантом, подготовленным академиком В.А. Насоновой совместно с выдающимся российским вирусологом академиком В.М. Ждановым.

С 1973 года и по настоящее время плодотворная и многогранная деятельность профессора З.С. Алекберовой неразрывно связана с судьбой Института ревматологии, где она неизменно занимала руководящие посты, более 30 лет возглавляла лабораторию, которая по настоящее время активно занимается изучением различных аспектов иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Широчайший научный кругозор и обостренное чувство нового способствуют тому, что профессор З.С. Алекберова является генератором перспективных идей и направлений в ревматологии, а также в смежных дисциплинах. Среди них — изучение проблем антифосфолипидного синдрома, возрастной гетерогенности и полового диморфизма при ревматоидном

артрите, системной красной волчанке и ревмоэндокринологии. Благодаря инициативе Земфиры Садуллаевны в конце 90-х в нашей стране начала активно изучаться болезнь Бехчета, относящаяся к группе системных васкулитов, и к настоящему времени в Институте накоплена и проанализирована уникальная информация более чем по 500 пациентам с этим тяжелым заболеванием. Исследования в области болезни Бехчета внесли ценный вклад в изучение этиопатогенеза, этнической принадлежности, генетической предрасположенности, клинических вариантов данного заболевания в России, а также в совершенствование его диагностики и терапии. Свидетельством

признания авторитета Земфиры Садуллаевны в разработке данной проблемы является ее избрание постоянным и почетным членом Международной группы по изучению болезни Бехчета. Профессор З.С. Алекберова достойно представляет отечественную ревматологию, неоднократно выступая с докладами и презентациями на международных конгрессах, конференциях и симпозиумах, а также активно участвуя в программах научного сотрудничества с зарубежными учеными. Результаты научных исследований З.С. Алекберовой отражены более чем в 300 печатных работах, включая монографии и изобретения, их отличают всесторонний анализ, оригинальность, логика, глубина суждений и достоверность выводов. Под ее руководством защищены 4 докторских и 27 кандидатских диссертаций. За много лет вокруг Земфиры Садуллаевны сформировалось сообщество увлеченных врачей и научных сотрудников, преданных своей профессии, стремящихся делиться опытом и постоянно осваивать новое. Ее ученики работают в области научной и практической ревматологии не только в России, но и в других странах. За свою многолетнюю и многогранную работу Земфира Садуллаевна награждена правительственными наградами. В 2002 году ей было присвоено почетное звание «Заслуженный врач Республики Дагестан».

Деятельность профессора З.С. Алекберовой более 50 лет связана с ревматологией; ее знают как высококвалифицированного клинициста, крупного ученого, отличного диагноста и блестящего лектора. В свой юбилей она полна энергии, не утратила интерес к новому, готова и дальше отдавать свои знания и опыт молодым коллегам. Ассоциация ревматологов России, объединяющая всех врачей-ревматологов нашей страны, коллектив ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, редколлегия журнала «Научно-практическая ревматология», многочисленные друзья и ученики сердечно поздравляют своего любимого Учителя, дорогую Земфиру Садуллаевну, со славным юбилеем, желают ей крепкого здоровья, верности и поддержки соратников, неиссякаемой творческой энергии!

**К 85-летию доктора медицинских наук,
заслуженного профессора кафедры ревматологии и инфекционных болезней
НАО «Медицинский университет Семей» Республики Казахстан
РАЙФЫ ЛАТЫФОВНЫ ИВАНОВОЙ**

В декабре 2021 года ревматологическое сообщество отметило 85-летний юбилей Райфы Латыфовны Ивановой, заслуженного профессора кафедры ревматологии и инфекционных болезней НАО «Медицинский университет Семей» Республики Казахстан.

Профессор Р.Л. Иванова является одним из ведущих ревматологов Казахстана, ее вклад в ревматологию хорошо известен всем ревматологам России. Она создала одну из крупнейших научных школ в Республике Казахстан, признанную на всем постсоветском пространстве. Чрезвычайно широка сфера ее научных интересов, охватывающая не только ревматологию, но и другие разделы внутренней медицины: кардиологию, гастроэнтерологию, пульмонологию, нефрологию, лучевую диагностику.

Райфа Латыфовна Иванова — автор более 400 научных работ, в том числе опубликованных в ведущих международных изданиях, таких как *Lupus* и *Lancet*, 4 монографий, имеет 14 патентов на изобретения, более 30 рационализаторских предложений и методических пособий.



Р.Л. Иванова является членом Российской ассоциации ревматологов и Или Республиканского общественного объединения «Казахская коллегия ревматологии» (Республика Казахстан), членом Евразийского Экспертного совета по лечению ревматических заболеваний, принимает активное участие в работе международных форумов ревматологов по линии EULAR и Евразийской ассоциации ревматологов.

Р.Л. Иванова удостоена званий «Отличник здравоохранения СССР», «Заслуженный профессор Семипалатинской государствен-

ной медицинской академии», награждена знаком «Золотой стетоскоп», государственной медалью «Ерен еңбегі үшін».

От имени и по поручению Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» и от себя лично горячо поздравляю Райфу Латыфовну со славным юбилеем, желаю крепкого здоровья, бодрости духа, успехов в работе!

*Президент АРР
Академик РАН Е.Л. Насонов*

Павлов Вадим Петрович

04.08.1928 — 25.01.2022

25 января 2022 года на 93-м году жизни скоропостижно скончался доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, основоположник ревмоортопедии в СССР Вадим Петрович Павлов.

В 1950 году он окончил Ижевский медицинский институт, после чего 4 года работал районным хирургом в с. Бродокалках Челябинской области. С 1954 по 1959 год В.П. Павлов учился в клинической ординатуре и аспирантуре по общей хирургии во 2-м Московском государственном медицинском институте им. Н.И. Пирогова. В 1960 году защитил кандидатскую диссертацию на тему «Функция почек в послеоперационном периоде».

В апреле 1960 года Вадим Петрович начал трудовую деятельность в Институте ревматологии Академии медицинских наук в качестве младшего научного сотрудника, где и работал до последних дней своей жизни.

Одним из первых он начал оперировать самую тяжелую по общему состоянию и нарушению функции суставов группу ревматологических больных — страдающих ревматоидным артритом. В последующем он начал проводить операции и у пациентов с другими ревматическими заболеваниями.

В конце 1961 года профессором В.П. Павловым была проведена первая в СССР ортопедическая операция при активном артрите — артродез кистевого сустава. На базе Института ревматологии им было основано единственное в России отделение ревмоортопедии, успешно функционирующее до настоящего времени.



Основными направлениями научных исследований были изучение факторов, влияющих на результаты хирургического лечения больных с ревматическими заболеваниями, и улучшение результатов лечения этой категории пациентов. Особое место занимала разработка ранних суставосберегающих методов хирургического лечения ревматических заболеваний. Он разработал отечественную систему комплексной медицинской реабилитации с использованием консервативных, оперативных и физических методов лечения. Им также разработана и запущена в производство оригинальная конструкция надколенника.

Вадим Петрович Павлов — автор 438 научных работ, 5 монографий, 11 патентов. Под его руководством за-

щищены 16 кандидатских диссертаций. Являлся членом Европейского общества хирургии ревматоидного артрита. В 2017 году им была опубликована автобиографическая книга «Сибирский гамбит».

Профессиональные и личные качества Вадима Петровича, добросовестное отношение к труду, его доброжелательность, отзывчивость и порядочность снискали заслуженное уважение и высокий авторитет не только среди сотрудников института, но и среди ортопедов и ревматологов России и зарубежных коллег.

Коллектив ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой выражает соболезнования родным и близким Вадима Петровича. Он навсегда останется в памяти сотрудников Института, в котором проработал более 60 лет.

**Памяти члена-корреспондента РАН
ЗОТИКОВА АНДРЕЯ ЕВГЕНЬЕВИЧА
(04.12.1959 — 23.08.2021)**

Андрей Евгеньевич Зотиков родился 4 декабря 1959 года. В 1982 году он окончил 2-й Московский медицинский институт им. Н.И. Пирогова, поступил в клиническую ординатуру Института хирургии им. А.В. Вишневского, которую окончил в 1984 году. С 1984 по 1987 год А.Е. Зотиков обучался в клинической аспирантуре по специальности «сердечно-сосудистая хирургия». В 1987 году он защитил кандидатскую диссертацию на тему «Клиника, диагностика и хирургическое лечение неспецифического аортоартериита брахиоцефальных ветвей аорты». С 1987 года работал в отделении хирургии сосудов, сначала в качестве младшего, а затем — старшего и ведущего научного сотрудника. В 1996 году он защитил докторскую диссертацию на тему «Причины, диагностика и хирургическое лечение поздних осложнений после аорто-бедренных реконструкций». В 2010 году получил звание профессора по специальности «сердечно-сосудистая хирургия». В 2020 году Андрей Евгеньевич единогласно был избран член-корреспондентом РАН.

За последние 10 лет А.Е. Зотиковым было выполнено более 1400 операций на аорте и магистральных артериях.

А.Е. Зотиков — автор 245 научных публикаций, из них 5 монографий, 5 глав в национальном руководстве по сосудистой хирургии. Под руководством Андрея Евгеньевича защищено 7 кандидатских диссертаций.



А.Е. Зотиков участвовал в качестве эксперта и соавтора в создании национальных рекомендаций по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий, национальных клинических рекомендаций по заболеваниям артерий нижних конечностей и национальных клинических рекомендаций по аневризмам брюшной аорты.

Профессиональный и жизненный путь Андрея Евгеньевича был неразрывно связан с Институтом хирургии им. А.В. Вишневского: здесь он состоял как врач и как ученый. Андрей Евгеньевич являлся непрекращаемым авторитетом и пользовался уважением коллег, был мудрым учителем, добрым и верным другом, соратником.

Коллективы Института хирургии им. А.В. Вишневского и Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой понесли невосполнимую утрату и искренне скорбят с родными и близкими Андрея Евгеньевича.

*Руководитель отделения хирургии сосудов
Института хирургии им. А.В. Вишневского
академик РАН А.В. Покровский
Научный руководитель
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
Академик РАН Е.Л. Насонов*



ЭФЛЕЙРА®
нетакимаб

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ИНГИБИТОР ИЛ-17

ПРЕПАРАТ ВОЗДЕЙСТВУЕТ НА ОБА
ПАРАЛЛЕЛЬНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССА
ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛИТЕ:

- КУПИРУЕТ ВОСПАЛЕНИЕ
- ПРЕПЯТСТВУЕТ
ПРОЛИФЕРАЦИИ
КОСТНОЙ ТКАНИ**

40%

пациентов достигли
ASAS40 на 16 неделе
терапии**

45%

пациентов достигли
частичной ремиссии ASAS
через год терапии**

80%

пациентов достигли отсутствия
активности/умеренной активности AC
по BASDAI и ASDAS-CPB через год терапии**

УЖЕ НА 4 НЕДЕЛЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАНО ЗНАЧИМОЕ СНИЖЕНИЕ
ИНТЕНСИВНОСТИ БОЛИ В СПИНЕ**

°ИЛ-17 — цитокин, играющий ключевую роль в воспалительном процессе и избыточной остеопролиферации при анкилозирующем спондилите. Gravallese EM et al. Nat Rev Rheumatol 14, 631–640 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0091-8>.

**Data on file. BCD-085-5/ASTERA: Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата нетакимаб у больных активным анкилозирующим спондилитом.

Краткая инструкция по применению препарата Эфлейра®

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

Краткое описание препарата Эфлейра®:

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

Показания к применению:

Лечение бланшного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, когда показана системная терапия или фототерапия; лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию; лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом при недостаточном ответе на стандартную терапию.

Противопоказания:

Гиперчувствительность к нетакимабу, а также к любому из вспомогательных веществ препарата; клинически значимые инфекционные заболевания в острой фазе, включая туберкулез; детский и подростковый возраст до 18 лет; беременность, грудное вскармливание.

С осторожностью:

Следует соблюдать осторожность при назначении нетакимаба пациентам с хроническими и рецидивирующими инфекциями или с анамнестическими указаниями на них, в периоде ранней реконвалесценции после тяжелых и среднетяжелых инфекционных заболеваний, а также после недавно проведенной вакцинации живыми вакцинами; в связи с ограниченными данными клинических исследований о применении нетакимаба у пациентов в возрасте старше 65 лет, следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам указанной возрастной группы; в связи с отсутствием сведений о применении нетакимаба у больных воспалительными заболеваниями кишечника, следует избегать его назначения пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом.

Режим дозирования:

• Псориаз: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем 1 раз каждые 4 недели.
• Анкилозирующий спондилит: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели.
• Псориатический артрит: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели до недели 10, далее 1 раз в 4 недели.

Особые указания:

• Наличие таких потенциально тяжелых инфекций как ВИЧ, активный гепатит В и/или С, сифилис, туберкулез, относится к противопоказаниям для назначения нетакимаба.

• Перед назначением препарата Эфлейра® и в ходе терапии необходимо проводить стандартный скрининг на туберкулез. Пациентам с латентным туберкулезом рекомендуется пройти стандартный курс противотуберкулезной терапии перед началом терапии препаратом Эфлейра®.

• При использовании нетакимаба потенциально возможно развитие реакции гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций применение препарата Эфлейра® следует немедленно прекратить и начать соответствующую симптоматическую терапию.

• Наличие алкогольной или наркотической зависимости, а также психических расстройств может стать причиной несоблюдения пациентом графика лечения нетакимабом, что, в свою очередь, может привести к снижению эффективности терапии.

• Не следует проводить иммунизацию живыми вакцинами в ходе лечения препаратом Эфлейра®, так как клиническая оценка безопасности данного взаимодействия в рамках клинических исследований не проводилась. Иммунизация инактивированными вакцинами во время терапии нетакимабом должна выполняться с осторожностью.

Побочное действие: наиболее частой нежелательной реакцией в проведенных клинических исследованиях была нейтропения, большинство случаев которой были легкой или средней степени тяжести и не требовали прекращения лечения. Часто (от 1 до 10%) встречались инфекции верхних дыхательных путей, нейтропения, лейкопения, лимфоцитоз, повышение активности АЛТ, АСТ, положительный результат исследования на комплекс Mycobacterium tuberculosis.

Иммуногенность: в ходе клинических исследований препарата Эфлейра® при лечении псориаза и анкилозирующего спондилита выработка связывающих антител к нетакимабу была зарегистрирована менее чем в 0,5 % случаев. Нейтрализующих антител выявлено не было.

Условия хранения: при температуре от 2 до 8 °C в защищенном от света месте. Не замораживать!

Срок годности: 2 года. Отпускают по рецепту.

AC — анкилозирующий спондилит.

ASAS40 — 40% улучшение в состоянии больного AC согласно критериям Международной ассоциации по изучению спондилоартритов (ASAS).

ASAS частичная ремиссия — наличие не более 2 баллов (по шкале 0-10) в каждом параметре из 4-х параметров ASAS.

BASDAI — индекс оценки активности анкилозирующего спондилита.

ASDAS-CPB — индекс активности анкилозирующего спондилита, учитывающий при расчетах С-реактивный белок.

Для получения более подробной информации о препарате ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Эфлейра®, ЗАО «БИОКАД», Россия.

RU.EFL.00020.27.03.2020

BIOSCAD
Biotechnology Company